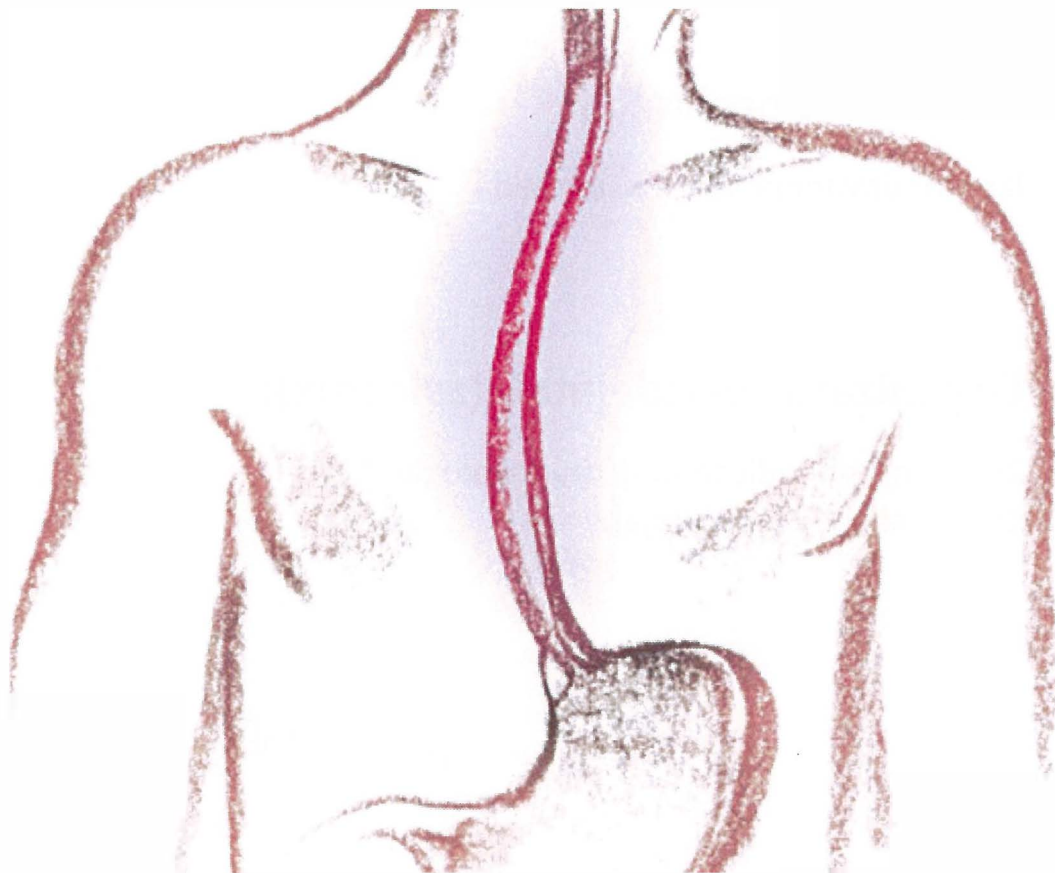


# SMERNICE OBRAVNAVE BOLNIKOV Z RAKOM POŽIRALNIKA IN GE PREHODA



## **Organizacijski odbor:**

Doc.dr.Irena Oblak, dr.med in izr.prof.dr.Vaneja Velenik,dr.med

## **Strokovni odbor**

Doc.dr.Irena Oblak, dr.med; prof.dr.Vaneja Velenik,dr.med; prof.dr. Borut Štabuc, dr.med; asist.mag. Ajra Šečerov Ermenc,dr.med; Ana Jeromen, dr.med; Matevž Srpčič, dr.med; dr.Neva Volk, dr.med; mag. Franc Anderluh, dr.med; prof.dr. Anton Crnjac, dr.med.; prof.dr. Janja Ocvirk, dr.med; mag. Zvezdana Hlebanja, dr.med; doc.dr. Nada Kozjek, dr.med

## **Urednik zbornika:**

Izr.prof.dr.Vaneja Velenik, dr.med

## **Organizator in izdajatelj (založnik):**

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD  
Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, april 2015

## PROGRAM SREČANJA

- 7.30-8.30** Registracija udeležencev
- 8.30-8.50** Epidemiologija, etiologija, histološke vrste (prof.dr. Vaneja Velenik, dr.med)
- 8.50- 9.10** Diagnostika in klasifikacija (doc.dr. Irena Oblak, dr.med.)
- 9.10-9.30** Barrettov požiralnik in obravnava zgodnjega raka požiralnika (prof.dr. Borut Štabuc, dr.med.)
- 9.30- 9.50** Definitivna radiokemoterapija raka požiralnika (asist.mag. Ajra Šečerov Ermenc, dr.med.)
- 9.50- 10.10** Pre- in pooperativna radiokemoterapija raka požiralnika (Ana Jeromen, dr.med.)
- 10.10-10.30** Radikalne kirurške tehnike (Matevž Srpčič, dr.med.)
- 10.30 -10.45** ODMOR
- 10.45-11.00** Sistemsko zdravljenje nemetastatske bolezni (asist. dr.Martina Reberšek, dr.med)
- 11.00- 11.20** Paliativno zdravljenje z obsevanjem (mag. Franc Anderluh, dr.med.)
- 11.20- 11.40** Paliativne kirurške tehnike (prof.dr. Anton Crnjac, dr.med.)
- 11.40-11.55** Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni (prof.dr. Janja Oc-virk, dr.med.)
- 11.55-12.10** Sledenje (mag. Zvezdana Hlebanja, dr.med.)
- 12.10.-13.15** ODMOR
- 13.15 -13.30** Podporno zdravljenje (doc.dr. Nada Kozjek, dr.med.)
- 13.30-14.30** Predstavitev kliničnih primerov
- 14.30-15.00** Okrogla miza in zaključek

## **SODELUJOČI**

### **SEKTOR RADIOTERAPIJE, ONKOLOŠKI INŠTITUT LJ**

Prof.dr.Vaneja Velenik, dr.med

Doc.dr.irena Oblak, dr.med

Asist.mag.Ajra Šečerov Ermenc, dr.med

Ana Jeromen, dr.med

### **SEKTOR INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE, ONKOLOŠKI INŠTITUT LJ**

Asist. dr. Martina Reberšek, dr.med

Mag.Zvezdana Hlebanja, dr.med

Prof.dr. Janja Ocvirk, dr.med

### **KLINIČNI ODDELEK ZA TORAKALNO KIRURGIJO, UKC LJ**

Matevž Srpčič, dr.med

### **KLINIČNI ODDELEK ZA TORAKALNO KIRURGIJO, UKC Mb**

Prof.dr.Anton Crnjac, dr.med

### **KLINIČNI ODDELEK ZA GASTROENTEROLOGIJU, UKC LJ**

Prof.dr.Borut Štabuc, dr.med

# VSEBINA

|   |    |
|---|----|
| Program srečanja.....   | 2  |
| Epidemiologija, etiologija, histološke vrste .....                | 5  |
| Diagnostika in klasifikacija .....                                | 11 |
| Barrettov požiralnik in obravnava zgodnjega raka požiralnika..... | 17 |
| Definitivna radiokemoterapija raka požiralnika.....               | 22 |
| Pre- in pooperativna radiokemoterapija raka požiralnika .....     | 29 |
| Radikalne kirurške tehnike .....                                  | 36 |
| Sistemsko zdravljenje nemetastatske bolezni.....                  | 40 |
| Paliativno zdravljenje z obsevanjem.....                          | 43 |
| Paliativne kirurške tehnike .....                                 | 47 |
| Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni.....                    | 53 |
| Sledenje.....   | 60 |
| Podporno zdravljenje .....  | 62 |
| Primer 1.....   | 67 |
| Primer 2.....   | 69 |
| Primer 3.....   | 72 |

# Epidemiologija, etiologija, histološke vrste raka požiralnika

Izr.prof. dr.Vaneja Velenik, dr.med., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut

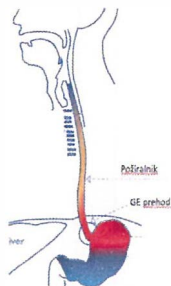
Rak požiralnika je 8.najpogostejši rak na svetu in 7.najpogostejši vzrok smrti zaradi raka.

Zelo pogost je na Kitajskem, Iranu, Južni Afriki, Indiji in bivši Sovjetski Zvezi.

Incidenca raste z leti starosti in doseže vrh v 6-7. dekadri življenja. Pri moških je 3.5-krat pogostejši kot pri ženskah. V Ameriki je 5-krat pogostejši pri belcih. Najpogostejša histološka tipa sta ploščatocelični rak in žlezni rak (95%), ostali histološki tipi (adenoidnocistični, mukoepidermoidni, adenoskvamozni, drobnocelični rak, karcinoid, maligni melanoma in sarkom) so zelo redki. Ploščatocelčni rak najpogosteje vznikne v srednji tretjini (razmerje zgornja: srednja : spodnja je 15 : 50: 35), žlezni rak pa v spodnji tretjini (v 65%) požiralnika. Dejavniki tveganja za pojav ploščatoceličnega raka so v največji meri kajenje in alkohol (80-90%), prehrana (npr. dušikove spojine), vnos zelo vroče pijače in jedače, ahalazija, tiloza, genetske spremembe. Dejavniki tveganja za žlezni karcinom so GERD, Barrettov požiralnik, hiatalna hernija, debelost, kajenje, Zollinger-Ellisonov sindrom. Čeprav je še vedno najpogostejša histološka oblika planocelularni rak, incidence le-tega upada, narašča pa pojavnost adenocarcinoma gastroezofagealnega prehoda.

# Rak požiralnika in GE prehoda

Vaneja Velenik



- 14.1 milijonov novih primerov raka na svetu
  - 6.1 milj v ekonomsko razvitem svetu (CRC pljuča, dojka)
  - 8 milj (57%) v deželah v razvoju (pljuča, želodec, dojka)
- 8.2 milijonov smrti zaradi raka (7.300/dan)
  - 2.8 milj v ekonomsko razvitih deželah
  - 5.3 milj (65%) v deželah v razvoju

Volume 13, Issue 8, Pages 790 - 801, August 2012

## THE LANCET Oncology

Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study

Dr Freddie Bray PhD a ESCO, Alberto Jemal PhD a, Vinayak Gupta PhD a, Jacques Ferlay MEd, David Forman PhD a

- Incidenca višja za 75% (12.7 → 22.2 milj)
  - V revnih deželah 93%
- Smrtnost (7.6 → 13.2 milj)

"Cancer is already the leading cause of death in many high-income countries and is set to become a major cause of morbidity and mortality in the next decades in every region of the world; this study serves as an important reference point in drawing attention to the need for global action to reduce the increasing burden of cancer."

Volume 13, Issue 8, Pages 790 - 801, August 2012

## THE LANCET Oncology

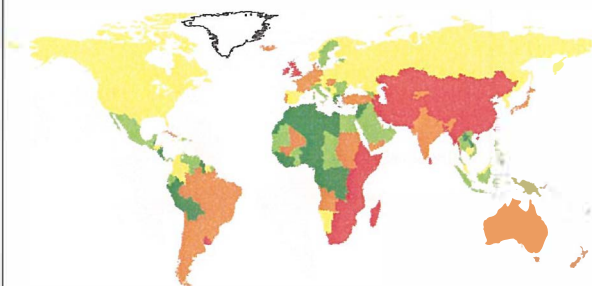
Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study

Dr Freddie Bray PhD a ESCO, Alberto Jemal PhD a, Vinayak Gupta PhD a, Jacques Ferlay MEd, David Forman PhD a

- Incidenca višja za 75% (12.7 → 22.2 milj)
    - V revnih deželah 93%
  - Smrtnost (7.6 → 13.2 milj)
- Tretjino –polovico rakov bi lahko preprečili, če bi preprečili vse ljudi, naj se prehranjujejo zdravo, naj prenehajo kaditi in naj se gibljejo....

"Cancer is already the leading cause of death in many high-income countries and is set to become a major cause of morbidity and mortality in the next decades in every region of the world; this study serves as an important reference point in drawing attention to the need for global action to reduce the increasing burden of cancer."

### Incidenca raka požiralnika v svetu



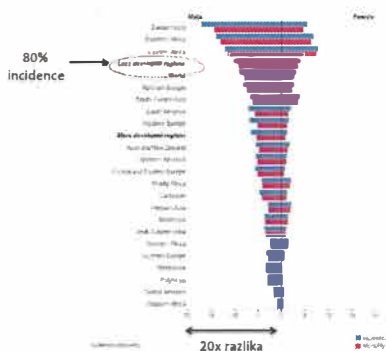
GLOBOCAN 2012

### Incidenca raka požiralnika v svetu

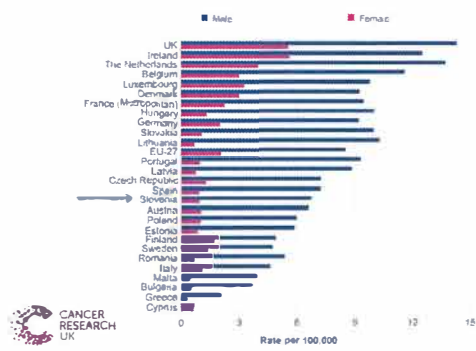


GLOBOCAN 2012

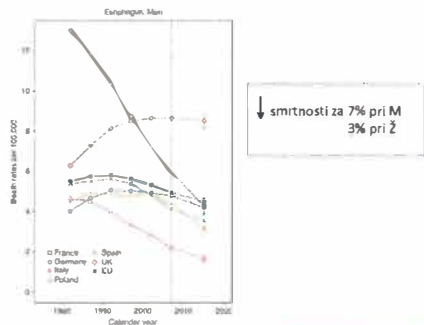
### Incidenca raka požiralnika v svetu



### Incidenca raka požiralnika v Evropi



Trends in age-standardized (world population) mortality rates per 100 000 men for esophageal cancer in the European Union (EU) as a whole and selected European countries from 1980 to 2011, and predicted rates for 2015.



Annals of Oncology

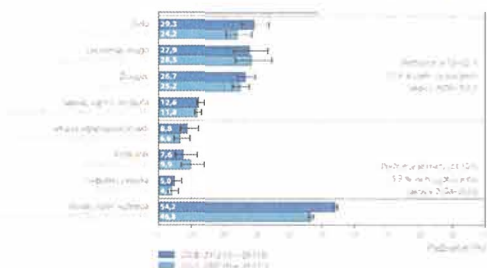
### Incidenca v Sloveniji

| Leto | Incidenca | Umrljivost |
|------|-----------|------------|
| 2008 | 91        | 79         |
| 2010 | 94        | 83         |
| 2012 | 92        | 91         |
| 2030 | 126       | 121        |

20.5% omejen  
49% razširjen  
27% razsejan  
3% neznan

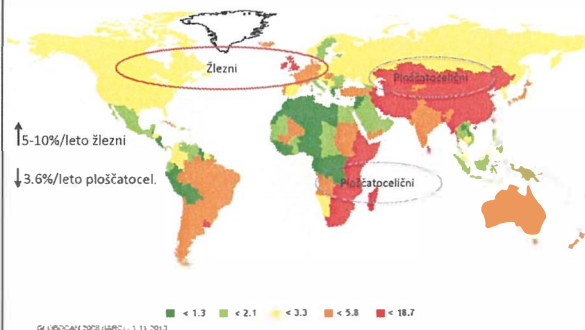
Register raka RS 2015  
Ferlay J, et al. Int J Cancer 2010

### Umrljivost v Sloveniji



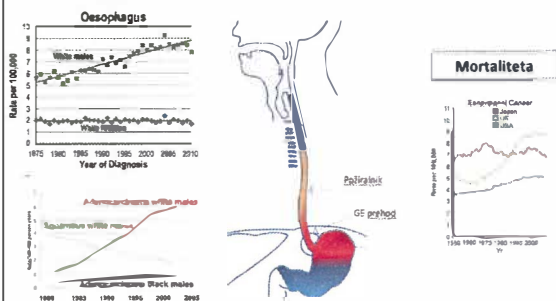
Register raka RS 2015

### Dramatične spremembe v histološkem tipu in lokalizaciji tumorja (SEER incidenca 1975-2010)





## Dramatične spremembe v histološkem tipu in lokalizaciji tumorja (SEER incidenca 1975-2010)

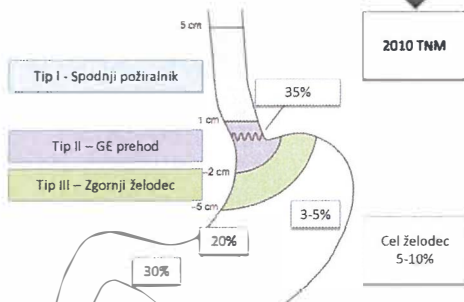


## Histološki tipi

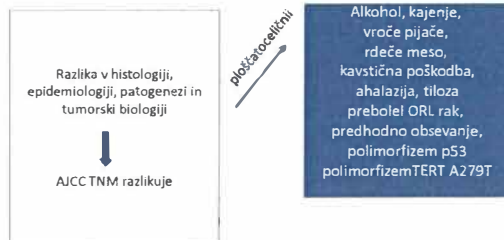
|                            | ploščatocelični  | žlezni           |
|----------------------------|------------------|------------------|
| incidenca                  | pada             | narašča          |
| M:Ž                        | 3:1              | 7:1              |
| B:Č                        | 6:1              | 1:4              |
| Najpogostejša lokalizacija | Srednja tretjina | Spodnja tretjina |

- drobnocelični, MM, leiomi Sarkom

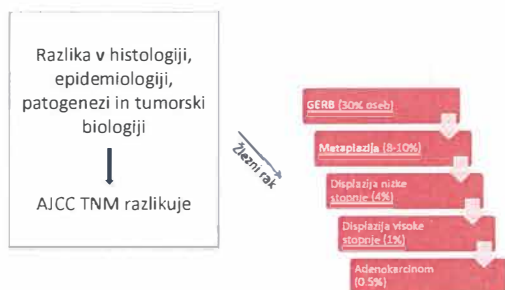
## Sievertova klasifikacija adenokarcinoma požiralnika



## Dejavniki tveganja za rak požiralnika



## Dejavniki tveganja za rak požiralnika



## Dejavniki tveganja za rak požiralnika



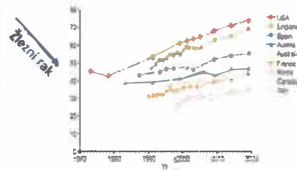
## Dejavniki tveganja za rak požiralnika

Razlika v histologiji, epidemiologiji, patogenezi in tumorski biologiji

AJCC TNM razlikuje

Kajenje poveča tveganje 2-3x

Debelost poveča tveganje 3-4x

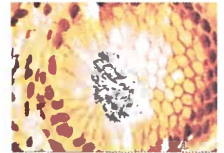


## Dejavniki tveganja za rak požiralnika

Razlika v histologiji, epidemiologiji, patogenezi in tumorski biologiji

AJCC TNM razlikuje

Helicobacter pylori



Sev A zmanjša tveganje za GERB. Seropozitivni imajo manjše tveganje za rak GE prehoda, imajo pa večje tveganje za rak distalnega dela želodca.

## Dejavniki tveganja za rak požiralnika

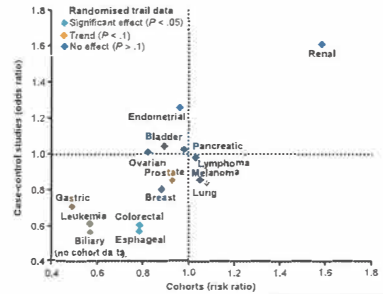
Razlika v histologiji, epidemiologiji, patogenezi in tumorski biologiji

AJCC TNM razlikuje

žlečni rak

Genetske nepravilnosti: Polimorfizem ciklin D

## Aspirin kot primarna preventiva

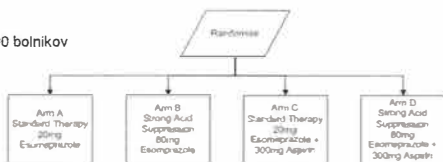


Algra AM et al. Lancet Oncol. 2012

## Aspirin kot primarna preventiva– AspECT

- Randomizirana, faza III: aspirin in esomeprazol v kemoprevenciji Barrettove metaplazije

2500 bolnikov

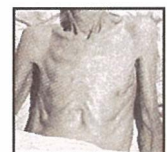


Conversion of Barrett's esophagus to adenocarcinoma of the esophagus or high-grade dysplasia

Clinicaltrials.gov NCT00357682

## Klinični znaki ca požiralnika

- Progredientna disfagija (74%)
- Izguba TT (57%)
- Refluks (20%)
- Odinofagija (17%)
- Hripavost, respiratorni znaki (aspiracija, direktna invazija v trahejo..)



## Zaključki

- Velike spremembe v incidenci globalno
  - kajenje, alkohol, BM indeks, GERD, H. pylori
- Incidenca ploščatoceličnega raka in raka želodca pada
- Rak iz Barretovega požiralnika
  - Incidenca raste
  - Proučujejo se presejalne metode
  - Potrebujemo boljše markerje za oceno tveganja progressa
- Izid raka v napredovali fazi je slab – poznavanje molekularnih mehanizmov – nova zdravila?



# PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKIH Z NOVO ODKRITIM RAKOM POŽIRALNIKA IN EGS

Doc. dr. Irena Oblak, dr.med., specialistka onkologije in radioterapije

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor radioterapije

Pri bolniku moramo v sklopu anamneze in kliničnega pregleda še posebej skrbno oceniti njegovo splošno stanje po Karnofskem ali po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije ter natančno zabeležiti njegove sočasne bolezni in zdravila, ki jih jemlje. Omenjeni podatki namreč pomembno vplivajo na odločitev o vrsti zdravljenja. Vsak bolnik mora imeti opravljeno endoskopijo zgornjih prebavil ter histološko (ali vsaj citološko) potrjeno bolezen. Pri endoskopskem pregledu je potrebno oceniti globino tumorja (od zob oziroma odnos do EGS), njegovo dolžino, stopnjo obstrukcije, zajetje cirkumference in morebitno prisotnost Barrett-ovega požiralnika. V okviru določitve lokoregionalnega obsega bolezni bolniki opravijo endoskopski ultrazvok ali CT prsnega koša in trebuha. Tumorje EGS razdelimo po Siewert klasifikaciji na:

- a). Siewert 1: adenokarcinomi distalnega požiralnika s središčem od 1 do 5 cm nad anatomskim EG preходом;
- b). Siewert 2: adenokarcinomi kardije želodca s središčem od 1 cm nad, do 2 cm pod anatomskim EG preходом in
- c). Siewert 3: adenokarcinomi želodca, s središčem od 2 do 5 cm pod anatomskim EG preходом, ki zajema EG prehod in/ali distalni požiralnik.

Od krvnih preiskav poleg hemograma in biokemije pri adenokarcinomih določimo še tumorske markerje CEA, Ca 19-9 in eventuelno Ca 72-4. V kolikor ima bolnik tumor, ki leži nad ali v višini razcepišča traheje, je za izključitev njegovega vraščanja v dihalne poti potrebno opraviti bronhoskopijo. V kolikor oddaljenih zasevkov z zgoraj omenjenimi preiskavami nismo našli, opravimo še PET-CT. V primeru najdenih oddaljenih zasevkov po odločitvi multidisciplinarnega konzilija opravimo še citološko ali histološko potrditev. Pri bolnikih z adenokarcinomom EGS in oddaljenimi zasevki opravimo Her-2 testiranje za odločitev glede možnosti zdravljenja z tarčnimi zdravili. Pri iz-

branih bolnikih je smiselno opraviti laparoskopijo pri sumu na razsoj bolezni po peritoneju, predvsem pri tumorjih tipa Siewert 2 in 3.

Po opravljenih diagnostičnih preiskavah opredelimo stadij bolezni. Za določitev stadija raka požiralnika in EGS uporabljamo TNM klasifikacijo bolezni (7. revizija iz leta 2010), ki je za obe vrsti raka enaka, vendar različna glede na histološki podtip tumorja (ploščatocelični karcinom ali adenokarcinom).

Pomembno je, da je vsak bolnik s potrjenim rakom požiralnika in EGS pred pričetkom zdravljenja predstavljen multidisciplinarnemu konziliju, ki za bolnika določi najbolj optimalno zdravljenje.

## PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKI Z NOVO ODKRITIM RAKOM POŽIRALNIKA IN EGS

Irena Oblak

## V okviru DG:

- Anamneza in klinični pregled;
- Endoskopija zgornjih prebavil z biopsijo;
- EUZ ali CT prsnega koša in trebuha;
- Bronhoskopija pri TU, ki ležijo nad ali v višini razcepišča traheje;
- PET-CT pri M0;
- Krvne preiskave;
- Citološka ali histološka potrditev eventualnih M+;
- Her-2 testiranje pri adenokarcinomih EGS z M+;
- Določitev Siewert klasifikacije pri tumorjih EGS;
- Ev. laparoskopija pri sumu na karcinozo peritoneja;
- Prehranski status oz. zagotovitev prehranjevanja in ustrezna prehranska podpora;
- Spirometrija pri bolnikih za OP.

## Anamneza in klinični pregled

- Splošno stanje bolnika (Karnofsky < 60% ali WHO >2: za podporno zdravljenje)
- Sočasne bolezni
- Zdravila
- Periferne bezgavke (vratne, scl bezgavke)
- Hripavost (pareza n.rekurensa)

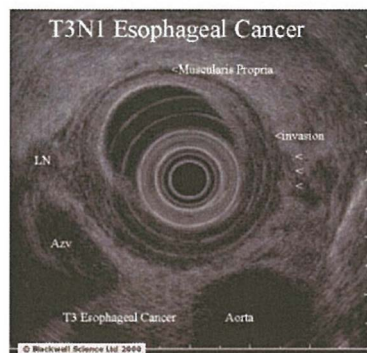
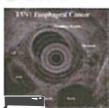
## Endoskopija zgornjih prebavil z biopsijo

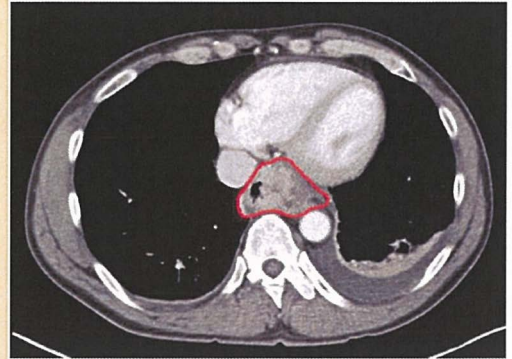
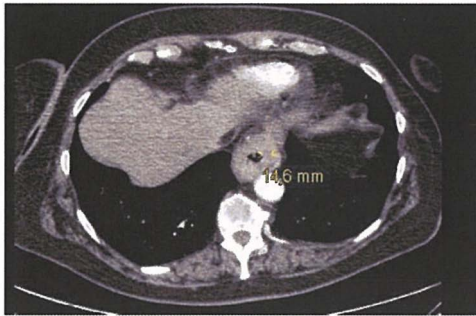


- Globina TU od zob, oz. odnos do EGS;
- Dolžina TU;
- Stopnja obstrukcije;
- Zajetje cirkumference;
- Prisotnost Barrett-ovega požiralnika;
- Odvzem bioptičnih vzorcev: 4-6 vzorcev (histološki tip, G);

## EUZ ali CT prsnega koša in trebuha

- Za opredelitev področne bolezni;
- EUZ bolje opredeli T in N stadij in slabše mediastinalne in perigastrične bezgavke;
- Z EUZ vodeno igelno biopsijo lahko potrdimo N+ (predvsem če je njihova opredelitev nujna za določitev vrste zdravljenja - pri npr. T2 tumorjih)

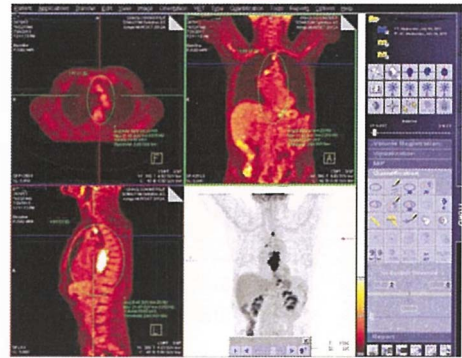




## Bronhoskopija

- Pri TU, ki ležijo nad ali v višini razcepišča traheje;
- Za izključitev vraščanja v dihala.

## PET-CT pri M0



## PET-CT pri M0

- Pri več kot 1/3 bolnikov spremeni obravnavo !

Barber TW, Duong CP, Leong T, et al. 18F-FDG PET/CT Has a High Impact on Patient Management and Provides Powerful Prognostic Stratification in the Primary Staging of Esophageal Cancer: A Prospective Study with Mature Survival Data. J Nucl Med 2012

## Krvne preiskave

- Odvzem krvi za krvne in biokemične preiskave;
- Pri adenokarcinomu: določitev nivoja tumorskih markerjev CEA, Ca 19-9 ter ev. Ca 72-4

### Citološka ali histološka potrditev eventuelnih M+

- Po odločitvi multidisciplinarnega konzilija!

### Her-2 testiranje pri adenokarcinomih EGS z M+

- Za odločitev o zdravljenju s tarčnimi zdravili (15-30% bolnikov)

### Določitev Siewert klasifikacije pri tumorjih EGS

- **Siewert 1:** TU distalnega požiralnika s središčem 1 - 5 cm nad anatomskim EG prehodom;
- **Siewert 2:** pravi TU kardije s središčem manj kot 1 cm nad in do 2 cm pod anatomskim EG prehodom;
- **Siewert 3:** TU s središčem 2 -5 cm pod anatomskim EG prehodom, ki zajema EG prehod in/ali distalni požiralnik.

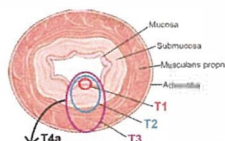
### Ev. laparoskopija pri sumu na karcinozo peritoneja

- Pri izbranih bolnikih;
- Predvsem pri bolnikih s TUT3-4 tipa Siewert 2 in 3.

- Prehranski status, zagotovitev prehranjevanja in ustrezna prehranska podpora
- Spirometrija pri bolnikih za OP

### TNM KLASIFIKACIJA (7. revizija iz leta 2010)

- TU EGS priključeni raku požiralnika;
- TNM klasifikacija je enaka za obe vrsti raka, razlikuje se le glede na histološki podtip TU (ploščatocelični karcinom ali adenokarcinom);





## T- primarni tumor

- Tx primarnega tumorja ni mogoče oceniti
- T0 ni znakov primarnega tumorja
- Tis karcinom »in situ«/displazija visokega gradusa
- **T1 tumor vrašča v lamino proprijo, muskularis mukoze ali submukoze:**
  - T1a tumor vrašča v lamino proprijo ali muskularis mukoze
  - T1b tumor vrašča v submukoze
- **T2 tumor vrašča v muskularis proprio**
- **T3 tumor vrašča v adventicijo**
- **T4 tumor prerašča steno in vrašča v sosednje organe:**
  - T4a resektabilni tumor, ki vrašča v plevra, perikard ali diafragma
  - T4b neresektabilni tumor, ki vrašča v ostale strukture, kot so aorta, vretence, traheja, ...

## N- področne bezgavke

- Nx področnih bezgavk ni mogoče oceniti
- N0 ni zasevkov v področnih bezgavkah
- N1 zasevki v 1-2 področnih bezgavkah
- N2 zasevki v 3-6 področnih bezgavkah
- N3 zasevki v  $\geq 7$  področnih bezgavkah

## M- oddaljeni zasevki

- Mx oddaljenih zasevkov ni mogoče oceniti
- M0 ni oddaljenih zasevkov
- M1 oddaljeni zasevki

## Stadiji ploščatoceličnih karcinomov

|              | T    | N    | M  | G    | Lokalizacija tumorja |
|--------------|------|------|----|------|----------------------|
| Stadij #     | Tis* | N0   | M0 | G1   | x                    |
| Stadij I A   | T1   | N0   | M0 | G1   | x                    |
| Stadij I B   | T1   | N0   | M0 | G2-3 | x                    |
|              | T2-3 | N0   | M0 | G1   | spodnji              |
| Stadij II A  | T2-3 | N0   | M0 | G1   | zgornji, srednji     |
|              | T2-3 | N0   | M0 | G2-3 | spodnji              |
| Stadij II B  | T2-3 | N0   | M0 | G2-3 | zgornji, srednji     |
|              | T1-2 | N1   | M0 | Gx   | x                    |
| Stadij III A | T1-2 | N2   | M0 | Gx   | x                    |
|              | T3   | N1   | M0 | Gx   | x                    |
|              | T1a  | N0   | M0 | Gx   | x                    |
| Stadij III B | T3   | N2   | M0 | Gx   | x                    |
| Stadij III C | T4a  | N1-2 | M0 | Gx   | x                    |
|              | T4b  | Nx   | M0 | Gx   | x                    |
|              | Tx   | N3   | M0 | Gx   | x                    |
| Stadij IV    | Tx   | Nx   | M1 | Gx   | x                    |

## Stadiji adenokarcinomov

|              | T    | N    | M  | G    |
|--------------|------|------|----|------|
| Stadij #     | Tis* | N0   | M0 | G1   |
| Stadij I A   | T1   | N0   | M0 | G1,2 |
| Stadij I B   | T1   | N0   | M0 | G3   |
|              | T2   | N0   | M0 | G1,2 |
| Stadij II A  | T2   | N0   | M0 | G3   |
| Stadij II B  | T3   | N0   | M0 | Gx   |
|              | T1,2 | N1   | M0 | G2-3 |
| Stadij III A | T1-2 | N2   | M0 | Gx   |
|              | T3   | N1   | M0 | Gx   |
|              | T4a  | N0   | M0 | Gx   |
| Stadij III B | T3   | N2   | M0 | Gx   |
| Stadij III C | T4a  | N1-2 | M0 | Gx   |
|              | T4b  | Nx   | M0 | Gx   |
|              | Tx   | N3   | M0 | Gx   |
| Stadij IV    | Tx   | Nx   | M1 | Gx   |

\* vključena tudi displazija visoke stopnje

## Multidisciplinarna obravnava

- Za opredelitev najbolj optimalnega zdravljenja bolnika;
- Sestava konzilija: poleg kirurga, radioterapevta onkologa in internista onkologa je zaželjena še prisotnost gastroenterologa, radiologa in patologa, ter po potrebi socialne službe, dietetika, medicinske sestre, paliativne službe in ostalih podpornih dejavnosti.

# Barretov požiralnik, displazija in zgodnji adenokarcinom požiralnika

Borut Štabuc Klinični oddelek za gastroenterologijo SPS Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, Ljubljana

Barrett-ov požiralnik nastane zaradi dalj časa trajajočega refluksnega ezofagitisa, ki povzroči želodčno ali intestinalno metaplazijo v požiralniku, vsaj 1 cm nad ezofago gastičnim prehodom (EGS). Endoskopsko Barrett-ov požiralnik opredelimo po Praški klasifikaciji. V diagnostiki je kljub visokoločljivim endoskopom še vedno potrebno narediti biopsije po Seattle protokolu. Vsi bolniki z Barrett-ovim požiralnikom potrebujejo zdravljenje z zaviralci protonske črpalke in endoskopske kontrole vsakih 2 do 3 let oz. po presoji gastroenterologa. Bolniki z Barrettovim požiralnikom imajo 0,1% tveganje za nastanek adenokarcinoma požiralnika, bolniki z nizko stopnjo displazije 0,6% in bolniki z visoko stopnjo displazije 6% tveganje. V primeru ugotovljene displazije je potrebno bolnika napotiti v referenčni center za Barrett-ov požiralnik.

Po opravljenih biopsijah se v primeru displazije nizke stopnje priporoča redno endoskopsko spremljanje z biopsijami, vsakih 6 mesecev. Po 6 mesecih bolniku z displazijo nizke stopnje predstavimo možnost radiofrekvenčne ablacije displastične sluznice. Pri bolnikih z displazijo visoke stopnje, ali karcinomom stadija T1a je potrebno narediti endoskopsko mukozno ali submukozno resekcijo in potem še radiofrekvenčno ablacijo. Bolnikom s stadijem  $\geq$  T1b, ki so zmožni za operativni poseg naredimo resekcijo požiralnika. Izjemoma pri bolnikih z adenokarcinomom T1b sm1 z visokim tveganjem za operativni poseg lahko naredimo endoskopsko mukozno ali submukozno resekcijo in nato še radiofrekvenčno ablacijo.

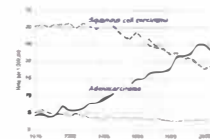
## Barretov požiralnik, displazija in adenokarcinom požiralnika

prof. dr. Borut Štabuc



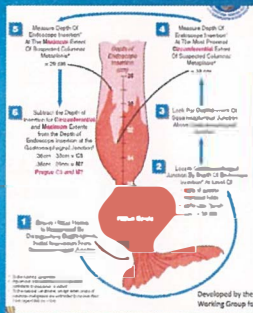
## Barretov požiralnik

- 1,3 do 6,8% populacije
- Pri 10 do 12% bolnikov z GERB
  - Ezofagitis > metaplazija > displazija nizke stopnje > displazija visoke stopnje > adenokarcinom
  - Incidenca narašča
- „Nedorečene“ smernice
  - Različni pristopi do BP in nizke stopnje displazije



## Barretov požiralnik

- **Definicija**
  - Intestinalna metaplazija sluznice spodnjega dela požiralnika, več kot 1 cm nad gastroezofagealnim prehodom
- **Diagnoza**
  - Endoskopija
    - Endoskopsko poročilo – Praški kriteriji
  - Patohistološka preiskava
    - Ob displaziji pregled pri drugem patologu



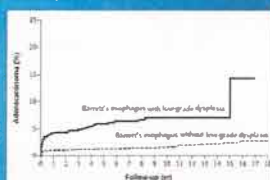
Fitzgerald RC et al. Gut. 2014.

## Definicija in diagnoza



## Barretov požiralnik in displazija - tveganje za adenokarcinom požiralnika

- 10-12% bolnikov z GERB ima Barretov požiralnik
- BE brez displazije: 0,1%
  - BE v nizko stopnjo displazije 4%
  - (1 na 25 bolnikovih let)
- Nizka stopnja displazije: 0,6% (1 na 156 bolnikovih let)
- Visoka stopnja displazije: 6%



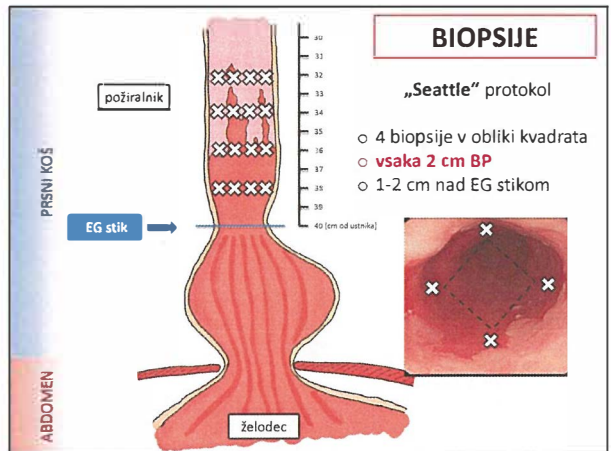
Sharma et al. Clin Gastro Hep 2006  
Hvid-Jensen F, et al. N Engl J Med. 2011.

## Presejanje?

- Presejanje se ne priporoča
- Zgornja endoskopija
  - moškim, starejšim od 50 let, ki imajo vsaj 10 let simptome GERB

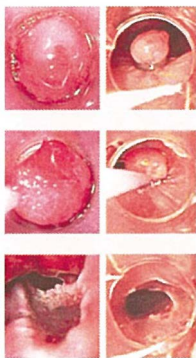
## Endoskopija

- Opis Barrettovega požiralnika po praški klasifikaciji – C&M
  - ločeni otočki metaplazije?
- Fokalne lezije (pariška klasifikacija)
- Hiatalna kila želodca (prepoznavanje)
- Refluksni ezofagitis (Los Angeles)
- Mesto in število biopsij



## Endoskopska mukozna resekcija

„cap and snare“  
s podminiranjem



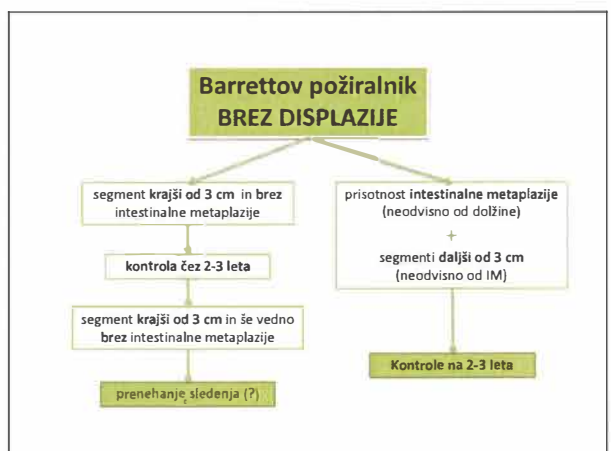
Ligature

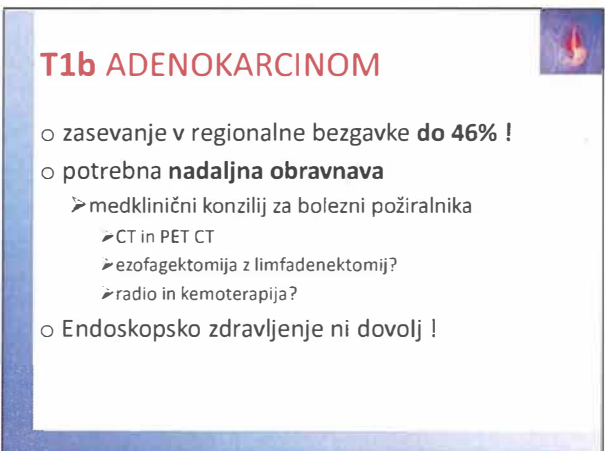
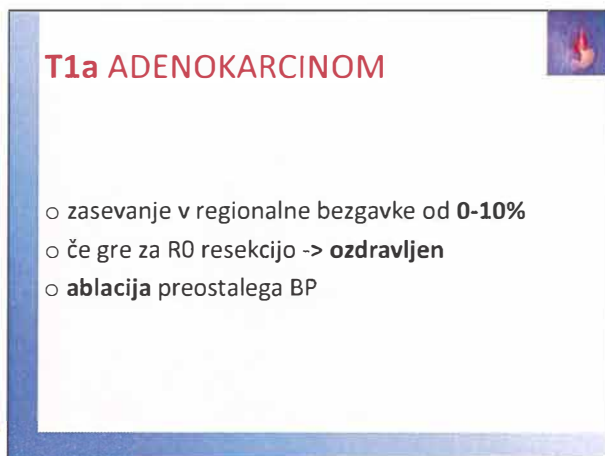
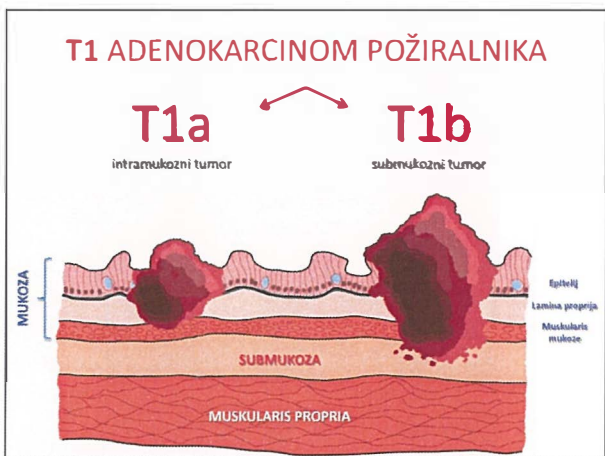
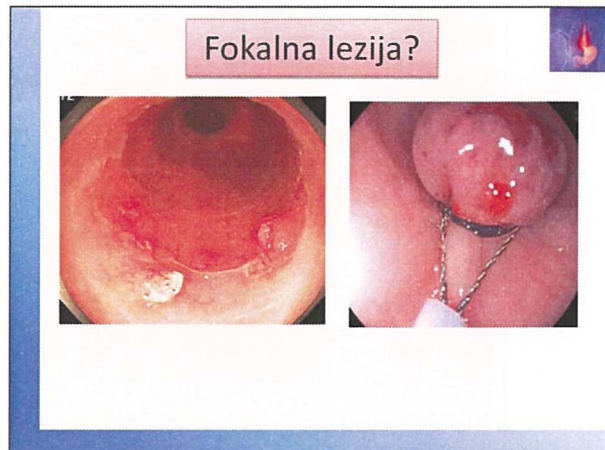
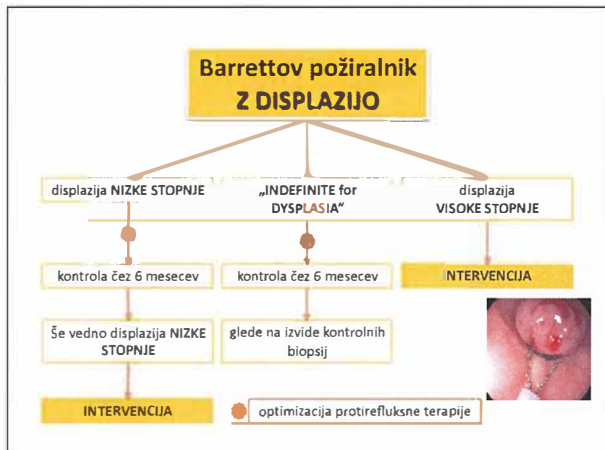
## Patohistološki pregled

- Revidirana dunajska klasifikacija epitelnih neoplazij prebavnega trakta
  - **METAPLAZIJA** (želodčna/intestinalna) je benigna sprememba, potrdi en patolog
  - **DISPLAZIJA** je oblika neoplazije, potrdi jo morata dva patologa
    - NIZKE STOPNJE
    - VISOKE STOPNJE
    - NEOPREDELJENA DISPLAZIJA (INDEFINITE for DYSPLASIA)
  - **ADENOKARCINOM POŽIRALNIKA**

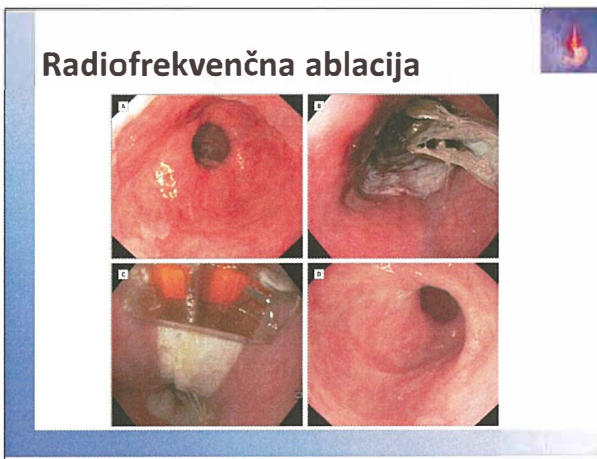
## Sledenje BE BREZ DISPLAZIJE

- Vsake 2do 3 leta
- Pretehtati **prednosti in bremena** sledenja
  - ❖ Adenokarcinom - 0,12% letno
- Upoštevamo:
  - endoskopija, histologija
  - dejavniki tveganja (starost, moški spol, debelost, kajenje, družinska obremenitev)
  - PS status (od 0-2), pričakovana življenska doba nad 5 let
  - želje bolnika
- Intervali sledenja ?
  - ❖ niso jasno opredeljeni (potrebne študije)





| ENDOSKOPSKE TEHNIKE ABLACIJE BARRETTOVEGA POŽIRALNIKA |                     |  |  |
|---|---------------------|--|--|
|   | Odstotek uspešnosti | Prednosti  | Pomanjkljivosti  |
| Mukoza resekcija z zanko                              | 97-100%             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Natančna diagnoza</li> <li>Nizka cena</li> </ul>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Visoko tveganje za strikturo</li> <li>Primerno za kratke segmente</li> </ul>                    |
| Koagulacija z ergonolno plazmo                        | 67-86%              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dostopnost</li> <li>Nizka cena</li> </ul>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>"Buried" metaplazija</li> <li>Primerno za kratke segmente</li> </ul>                            |
| Fotodinamična terapija                                | 40-77%              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Opravljene študije</li> <li>Zdravljenje nodularne displazije</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Visoko tveganje za strikturo</li> <li>"Buried" metaplazija</li> <li>Fotosenzitivnost</li> </ul> |
| Radiofrekvenčna ablacija                              | 80-98%              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Opravljene študije</li> <li>Malo zapletov</li> </ul>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Visoka cena</li> <li>Dolgoročni rezultati?</li> </ul>   |
| Krioterapija  | 68-83%              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Varna</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Majhne študije</li> <li>Dolgoročni rezultati?</li> </ul>  |



## Endoskopsko sledenje pri Barrettovem požiralniku

- prvi pregled po 8-10 tednih
- ponovna ablacija po 4-6 mesecih
- biopsije novega epitelijskega
  - v 1% „buried“ glands (vloga?)
- študije, ki so sledile bolnike 3 in 5 let kažejo na trajen odgovor na ablacijo

Fitzgerald RC et al. Gut. 2014.

## Obravnava visoke stopnje displazije in zgodnjega adenokarcinoma

- Prepoznavanje in opis** Barrettovega požiralnika
  - (praška klasifikacija, hiatalna kila?)
- Biopsije** (Seattle protokol)
  - 4x vsaka 2 cm
- Endoskopska mukoza ali submukoza resekcija in radiofrekvenčna ablacija**

Fitzgerald RC et al. Gut. 2014.

# DEFINITIVNA RADIOKEMOTERAPIJA

Ajra Šečerov Ermenc

Pri rakah vratnega dela oziroma zgornje tretjine požiralnika se zaradi zahtevnosti kirurške rekonstrukcije po resekciji tumorja praviloma odločamo za definitivno radiokemoterapijo brez operacije, čeprav le ta tudi pri teh bolnikih ni absolutno kontraindicirana. Definitivna radiokemoterapija prihaja v poštev tudi pri bolnikih z raki srednje in spodnje tretjine požiralnika oz. EGS pri katerih operacija iz kakršnegakoli razloga ni izvedljiva, tistih ki jo zavrnejo čeprav je ta po mnenju konzilija indicirana ali bolnikih, ki imajo velike tumorje, ki vraščajo v sosednje organe in so tehnično neresektibilni (T4b tumorji).

V raziskavi RTOG 85-01 so primerjali učinkovitost zdravljenja bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom požiralnika z obsevanjem ali z obsevanjem ter sočasno kemoterapijo. Bolniki, ki so bili zdravljeni z radiokemoterapijo so imeli 5-letno preživetje 26%, medtem ko bolniki zdravljeni samo z obsevanjem pa 0%. Glede na izsledke raziskave se je zdravljenje z radiokemoterapijo uveljavilo kot zdravljenje z namenom ozdravitve, medtem ko samo obsevanje pa se je uveljavilo kot paliativno zdravljenje.

Izsledki raziskav pri katerih so bili bolniki zdravljeni z definitivno radiokemoterapijo ali samo kirurgijo so primerljivi. Celokupno preživetje, mediano preživetje in lokalna ponovitev so podobni. Objavljeni sta bili dve randomizirani raziskavi, pri katerih so primerjali definitivno radiokemoterapijo in radiokemoterapijo ter nato operacijo. Obe raziskavi sta pokazali podobno preživetje v obeh rokah, boljšo lokalno kontrolo v roki s kirurgijo ter več komplikacij v roki s kirurgijo.

Večina raziskav je bilo opravljenih pri bolnikih s ploščatoceličnim karcinomom. Na voljo nimamo veliko podatkov o zdravljenju bolnikov z adenokarcinomom z definitivno radiokemoterapijo. Pred kratkim je bila objavljena raziskava pri kateri so bolnike s karcinomom požiralnika ali EG prehoda (večinoma adenokarcinomi – 77%) zdravili z definitivno radiokemoterapijo in izsledki so bili dokaj spodbudni: po medianem sledenju 54,3 mesecev je bilo lokalnih ponovitev 23,3%, oddaljene metastaze so bile prisotne v 43,5%, bolnikov brez bolezni pa 33,3%. Glede na to, se v zadnjem času uveljavlja definitivna radiokemoterapija tudi pri bolnikih z adenokarcinomom požiralnika ali EG prehoda pri

katerih operacija ni možna ali jo bolniki zavrnejo.

V sklopu sočasne kemoterapije med definitivnim obsevanjem (konkomitantna radiokemoterapija) prihajajo v poštev naslednji kemoterapevtski režimi:

1. kapecitabin in cisplatin;
2. 5-FU in cisplatin;
3. oksaliplatin in fluoropirimidini (5-FU z levkovorinom ali kapecitabin).






## Definitivna radiokemoterapija raka požiralnika

Ajra Šečerov Ermenc

## Definitivna radiokemoterapija raka požiralnika



-  Zgornja tretjina požiralnika
-  Srednja tretjina požiralnika
-  Spodnja tretjina požiralnika

## Definitivna RT/KT požiralnika

- RTOG 8501

PCC, T1-3 N0-1



50 Gy/2 Gy + 4 ciklusi 5FU/CIS

64Gy/2 Gy

- 5-letno preživetje RT/KT vs. RT → 27% vs 0%

Standardno zdravljenje  
(ne-op) RT/KT  
Samo RT - paliativno

Shenkowitz et al. J Clin Oncol 2009

### Definitivna RT/KT

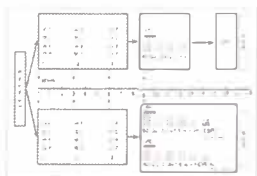
- Mediano preživetje 14 – 20 mesecev
- 5-letno preživetje 20 – 30%
- LR v 39 – 40 %

### Operacija

- Mediano preživetje 13 – 16 mesecev
- 5-letno preživetje 20%
- LR v 31% (ocenjevali samo R0 resekcije)

Primerljivo!

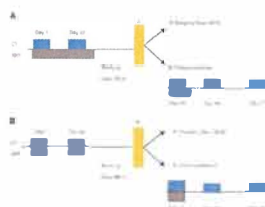
## RT/KT vs. RT/KT in operacija



- Preživetje enako
- Lokalna kontrola boljša v roki z operacijo
- Hude pooperativne komplikacije

Hart et al. 2009

## RT/KT vs. RT/KT in operacija



- Ni razlike v preživetju
- Boljša lokalna kontrola v roki z operacijo
- Umrljivost 3 mesece po zdravljenju slabša v roki v operacijo
- Slabša qCL v roki z operacijo

Bednar 2007

### Definitivna RT/KT požiralnika

- Intergroup 0123
- 236, PCC, AdenoCa
- 64,8 Gy + KT
- 50,4 Gy + KT

**KRITIKE:**

- Obsevanje je bilo 2-D
- Večji robovi
- Veliko nepojasnjenih smrti v visokodozni roki pred 50,4 Gy

2-letno preživetje visoka doza vs. nižja doza → 31% vs. 40% **Neobj.**

Bolj toksična roka z visoko dozo

Minsky et al. J Clin Oncol 2002

2-D RT →

3-D RT →

IMRT →

### Doza na tumor?

- do 70 Gy
- 54 Gy – 57Gy
- AdenoCa ?

### Definitivna RT/KT pri AdenoCa

- MD Anderson, 273 bolnikov, 77% adenokarcinom požiralnika
- Zdravljeni z definitivno RT/KT TD 50,4 Gy
- Natančno sledenje, pri LR reševalna operacija – OS 58,6 mesecev

**NCCN: AdenoCa T4b – definitivna RT/KT - reevalvacija**  
 Ni za op. – definitivna RT/KT  
 Do 50,4 Gy

Baido et al. J Clin Oncol 2012

### Definitivna RT/KT pri adenoCa

- Retrospektivna raziskava 266 bolnikov, 53% adenokarcinom
- Mediano preživetje 21 mesecev
- 2-,3-,5-letno preživetje 44%, 33%, 20%

Reaen et al. Esophagus 2011

### Doza na tumor?

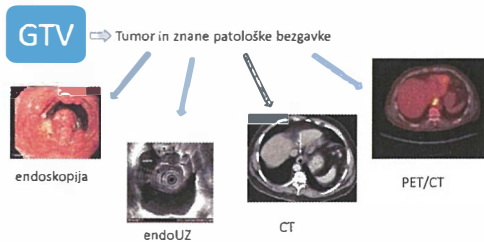
- do 70 Gy
- 54 Gy – 57Gy
- AdenoCa – 50 Gy

### Kako poteka načrtovanje obsevanja?

- Priprava na CT ali PET/CT simulatorju
- Uporaba i.v. kontrasta



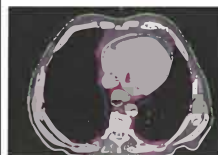
### Kako določimo tarčo za obsevanje?



### PET/CT pri načrtovanju obsevanja



### PET/CT pri načrtovanju obsevanja

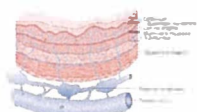


- Dobra specifičnost pri karcinomu požiralnika
- Slabša senzitivnost pri karcinomu požiralnika
- Pomoč pri določanju dolžine in lege tumorja ter pozitivnih bezgavk
- Manjše razlike pri konturiranju

### Kako določimo tarčo za obsevanje?

**CTV** ⇒ Klinični tarčni volumen – mikroskopska bolezen

Submukozno širjenje pri raku požiralnika

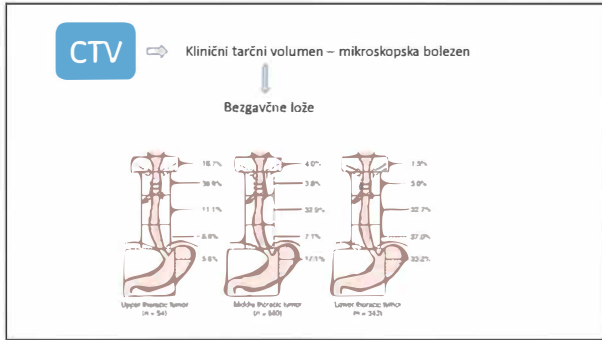


### Submukozno širjenje pri raku požiralnika

Table with 5 columns: Stage, Mean (SD) tumor size, Median tumor size, Percentage of patients with positive lymph nodes, and Percentage of patients with positive lymph nodes. The table compares T1a and T1b stages.

| Stage | Mean (SD) tumor size (cm) | Median tumor size (cm) | Percentage of patients with positive lymph nodes (%) | Percentage of patients with positive lymph nodes (%) |
|-------|---------------------------|------------------------|--|--|
| T1a   | 0.7 (0.3)                 | 0.5                    | 10.0   | 10.0   |
| T1b   | 1.1 (0.4)                 | 0.8                    | 20.0   | 20.0   |

PCC – 3 cm inf/sup  
AdenoCa – 3cm sup/ 5 cm inf



### Bezgavčne lože

- Tumorji zgornje tretjine
  - Supraviklavikularne in cervikalne bezgavke
  - Zgornje mediastinalne bezgavke
- Tumorji srednje tretjine
  - Mediastinalne bezgavke
- Tumorji spodnje tretjine
  - Mediastinalne
  - Karinalne, leva gastrične in celiakalne bezgavke

### Načrtovanje obsevanja

| Doza na tarčne volumne  | Rizični organi  |
|---|---|
| Cervikalni požiralnik<br>PTV 1: 35 x 1,6 Gy = 56 Gy<br>PTV 2: 35 x 1,8 Gy = 63 Gy<br>PTV 3: 35 x 2,0 Gy = 70 Gy | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hrbtenjača</li> <li>• Pljuča</li> <li>• Srce</li> <li>• Jetra</li> <li>• Ledvica</li> <li>• Peritonealna votlina</li> <li>• Želodec</li> <li>• Debelo črevo</li> </ul> |
| PCC<br>PTV 1: 30 x 1,7 Gy = 51 Gy<br>PTV 2: 30 x 1,8 Gy = 54 Gy – T3<br>PTV 3: 30 x 1,9 Gy = 57 Gy – T4         |   |
| Ademuca<br>PTV 1: 25 x 1,8 Gy = 45 Gy<br>PTV 2: 25 x 2 Gy = 50 Gy   |   |

### Načrtovanje obsevanja

### Sočasna kemoterapija

- 5-FU ali kapecitabin/ciplatin (RTOG 85-01, intergroup 0123)
- 5-FU ali kapecitabin/oxaliplatin (PRODIGES/ACCORD17)

## Zaključek



Zgornja tretjina požiralnika



Srednja tretjina požiralnika



Spodnja tretjina požiralnika

## **Predoperativna radiokemoterapija raka požiralnika in ezofagogastričnega stika (EGS)**

V zadnjih petnajstih letih se je princip zdravljenja lokoregionalno napredovalih karcinomov požiralnika in EGS znatno spremenil, predvsem z vključitvijo sistemske kemoterapije k lokoregionalnim pristopom zdravljenja. Predoperativna radiokemoterapija (RTKT) sedaj predstavlja standardno zdravljenje ploščatoceličnih karcinomov srednje in spodnje tretjine požiralnika stadija >T1bN0M0; prav tako je v prvi vrsti priporočljiva pri adenokarcinomih, kjer pa je terapija izbora tudi perioperativna kemoterapija.

Študija CALGB 9781, ki je vključevala bolnike z rakom požiralnika ali EGS (histološko ploščatocelični in adenokarcinomi), je primerjala predoperativno radiokemoterapijo (RTKT) s 5-fluorouracilom in cisplatinom, ki ji sledi operacija in zgolj operativno zdravljenje. Rezultati so pokazali statistično značilno izboljšanje preživetje v skupini s predoperativno radiokemoterapijo. (1) Tudi študija CROSS iz leta 2012 je pokazala dobrobit predoperativne radiokemoterapije v preživetju, brez signifikantnih razlik v perioperativni morbiditeti ali mortaliteti.(2)

Rezultati dveh metaanaliz so pokazali, da predoperativna RTKT, ki ji sledi operacija, značilno zmanjša lokoregionalno ponovitev bolezni v primerjavi z zdravljenjem zgolj z operacijo (3,4). Metaanaliza iz leta 2011 pa je pokazala tudi dobrobit v preživetju pri bolnikih zdravljenjih s predoperativno RTKT v primerjavi s samo kirurškim zdravljenjem. (5)

Priprava na obsevanje se opravi bodisi na CT simulatorju ali na PET CT-ju. Na vsak dobljeni rez vrišemo tarčne volumne (GTV, CTV in PTV) ter kritične organe. Pri izdelavi plana obsevanja se praviloma poslužujemo IMRT (intenzitetno-modulirajča radioterapija) tehnike, ki omogoča večjo skladnost med visokodoznim volumnom pridobljenega s fotonskimi žarki in 3-dimenzionalno obliko željenega obsevalnega volumna, po drugi strani pa omogoča večje ščitenje zdravih tkiv. (6, 7) Predpisana doza je 45 Gy v dnevnih frakcijah po 1,8 Gy. Obsevanje poteka 1x dnevno tekom 5 tednov. Konkomitanto bolniki prejemajo kemoterapijo po eni izmed sledečih shem: 1) fluoropirimidini (5-fluorouracil ali kapecitabin) in cisplatin; 2) paklitaksel in karboplatin; 3) oksaliplatin in fluoropirimidini (5-fluorouracil ali kapecitabin).

Predoperativni RTKT sledi operativni poseg v 4-8 tednih. V tem času pričakuje-

mo zmanjšanje tumorja, akutni stranski učinki RTKT se umirijo, kronične spremembe v operativnem polju ( fibroza) pa še niso preobsežne. V kolikor tumor po predoperativnem zdravljenju ni resektabilen ali bolnik zavrne zdravljenje, je potrebno razmisliti o možnosti dodatnega obsevanja z ali brez dodatka kemoterapije.

Po operaciji je pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s predoperativno RTKT, predvidena pooperativna kemoterapija v primeru, da gre za adenokarcinom v patološkem stadiju > pT2N0 ali pN+.

## **Pooperativna radiokemoterapija raka požiralnika in ezofagogastričnega stika (EGS)**

Pri bolnikih z adenokarcinomom požiralnika in EGS stadija pT3-4pN0 ali pT1-4pN+, ki so bili primarno operirani z R0 resekcijo, je priporočena pooperativna RTKT; eventuelno prihaja tovrstno zdravljenje v poštev tudi pri stadiju pT2N0 z negativnimi patohistološkimi napovednimi dejavniki (gradus 3, starost <50 let, limfovaskularna in /ali perinevralna invazija).

Princip pooperativne RTKT temelji na študiji SWOG 9008/INT-0116. V njej je bilo vključenih 556 bolnikov s karcinomom želodca ali ezofagogastričnega stika stadija >T2N0. Bolniki, ki so bili pooperativno zdravljeni z RTKT (5-FU/LV, TD 45 Gy) so imeli boljše preživetje in daljši čas do ponovitve bolezni kot bolniki, ki so bili le operirani. (8)

Priprava na pooperativno obsevanje poteka na CT simulatorju. Od tarčnih volumnov vrišemo CTV, ki je odvisen od anatomske lokacije tumorja in PTV. Predpisna doza je 45 Gy (oz. 50,4 Gy v primeru neradikalne operacije). Planiranje poteka s 3-dimenzionalno konformno tehniko. Možne sheme kemoterapije so: 1) fluoropirimidini (5-fluorouracil ali kapecitabin) in cisplatin; 2) oksaliplatin in fluoropirimidini ( 5-fluorouracil ali kapecitabin); 3) 5-fluorouracil z levofolinom oziroma samo kapecitabin.

V primeru neradikalne resekcije prihaja pooperativna radiokemoterapija v poštev po presoji multidisciplinarnega konzilija.

Pri bolnikih s ploščatoceličnimi karcinomi pooperativna radiokemoterapija ni indicirana ne glede na patološki stadij; eventuelno pa se zanjo odločimo v primeru neradikalne operacije.

## Literatura

1. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086-92.
2. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084.
3. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003;185:538-43.
4. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;53:925-30.
5. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:681-92.
6. Fu WH, Wang LH, Zhou ZM et al. Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy of upper esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:1098-102.
7. Chandra A, Guerrero TM, Liu HH et al. Feasibility of using intensity-modulated radiotherapy to improve lung sparing in treatment planning for distal esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2005;77:247-53.
8. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345:725-30.



## PREDOPERATIVNA RADIOKEMOTERAPIJA raka požiralnika in EGS

### Kdaj?

• PCC srednje in spodnje tretjine | predop. RTKT  
stadij >T1bN0M0 | STANDARD

• adenoCa stadij >T1bN0M0: predop. RTKT prednost pred KT

### Kako?

- obsevanje s konkomitanto kemoterapijo
- uvodni cikel-pri čakalni dobi na RT > 4 tedne
- samo RT-ni dobrobiti v preživetju (metaanaliza Arnott et al., 1998)

• študija CROSS (van Hagen et al., 2012):

- 368 pts
- PCC in adenoCa distalnega požiralnika ali EGS, stadij cT1N1; cT2-3N0-1
- roka A: samo operacija
- roka B: RTKT (paklitaksel/karboplatin; TD 41,4 Gy) → operacija (4-6w)

### - rezultati:

|                | op  | RTKT → op |                      |
|----------------|-----|-----------|----------------------|
| RD resekcijska | 69% | 92%       | statistično značilno |
| median OS      | 24m | 49m       |                      |
| 5yr OS         | 34% | 47%       |                      |
| pCR            |     | 29%       |                      |

Predop. RTKT zaključilo 91% pts.  
Hematološka toksičnost G2-3: 7%  
Ni statistično značilne razlike v pooperativni smrti in v zapletih

• CALGB 9781 (Tepper et al., 2008)

- 56 pts
- PCC ali adenoCa EGS ali požiralnika, stadij I-III
- roka A: ezofagektomija z disekcijo bezgavk
- roka B: RTKT (5-FU/cisplatin; TD 50,4 Gy) → operacija

- rezultati:

|           | op      | RT/CT→op |                         |
|-----------|---------|----------|-------------------------|
| median OS | 1,79 yr | 4,48yr   | statistično značilno    |
| 5-yr OS   | 16%     | 39%      | ni statistično značilno |
| pCR       |         | 40%      |                         |

Ni razlik v perioperativni morbiditeti in mortaliteti.

• FFCD 9901 (Mariette et al., 2014)

- 195 pts
- Ca požiralnika ali EGS stadij I in II
- roka A: operacija
- roka B: RTKT (5-FU/cisplatin, TD 45 Gy) → operacija

- rezultati:

|         | op    | RT/CT→op |                         |
|---------|-------|----------|-------------------------|
| RO      | 92,1% | 93,8%    | ni statistično značilno |
| 3-yr OS | 53%   | 47,5%    |                         |

Značilno višja perioperativna smrtlost pri predop. RTKT (3,4 % vs 11,1 %)

OBSEVANJE

- priprava na CT simulatorju ali PET CT
- TD 45Gy (25 x 1,8 Gy)
- 1x/dan, od ponedeljka do petka-skupaj 5 tednov
- tehnika IMRT (*Intensity-Modulated Radiation Therapy*)-bolj konformna dozna porazdelitev

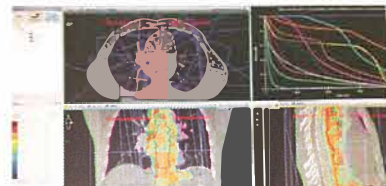
▪ volumni:

GTV (*gross tumor volume*)-makroskopska bolezen

CTV (*clinical target volume*)-možnost mikroskopske bolezn; odvisen od histologije in lokacije tumorja

PTV (*planning target volume*)-upoštevanje premikov, setup error

▪ kritični organi-predpisane omejitve doze na „zdrave organe“



#### KEMOTERAPIJA

- kapecitabin in cisplatin
- 5-fluorouracil in cisplatin
- paklitaksel in karboplatin
- oksaliplatin in fluoropirimidini (5-FU z levkovorinom ali kapecitabin)

#### Po predoperativni RTKT...

- sledi operacija, tudi če je klinično dosežen popolni odgovor!
- operacija čez 4-8 tednov
- v kolikor bolnik ni operiran, se ev. lahko predpiše dodatek RT+/-KT

#### Adjuvantna KT po predoperativni RTKT?

- PCC: NE
- adenoCa: DA pri stadiju > pT2pN0 ali pN+

## POOPERATIVNA RADIOKEMOTERAPIJA raka požiralnika in EGS

#### Kdaj?

- PCC: - pri R0 resekciji NE
  - pri R1/R2 resekciji po presoji konzilija
- adenoCa: - pT3-4pN0 ali pT1-4pN+
  - ev. pT2N0 z neg. patohistološkimi napovednimi dejavniki (gradus 3, starost <50 let, limfovaskularna in /ali perinevralna invazija)
  - pri R1/R2 resekciji po presoji konzilija

- SWOG 9008/INT-0116 (Macdonald et al, 2001)
- 556 pts
- adenoCa EGS ali želodca, stadij IB-IV M0
- samo operacija vs operacija in adjuvantna RTKT (5-FU/LV, TD 45 Gy)

- rezultati:

|           | op  | op-3RT/CT |
|-----------|-----|-----------|
| median OS | 27m | 36m       |
| 3-yr OS   | 41% | 50%       |
| 3-yr RFS  | 31% | 48%       |

Hematološka toksičnost G<sub>2</sub> 3: 54%.

GI toksičnost G<sub>2</sub> 3: 33%.

64% pts zaključilo zdravljenje.

## Kako?

### OBSEVANJE

- TD 45 Gy (25 x 1,8Gy), 1x/dan
- R1/R2 resekcija: TD do 50,4 Gy (boost na mesto neradikalne resekcije)
- 3D tehnika
- volumni: CTV- ležišče tumorja s področnimi bezgavčnimi ložami  
PTV
- rizični organi

### KEMOTERAPIJA

- kapecitabin in cisplatin;
- 5-FU in cisplatin;
- oksaliplatin in fluoropirimidini (5-FU z levkovorinom ali kapecitabin);
- 5-FU z levofolinom (Mayo shema) ali samo kapecitabin za bolnike s karcinomi EGS

# Radikalne kirurške tehnike

## Radikalno kirurško zdravljenje raka požiralnika in ezofagogastričnega prehoda: Smernice 2016

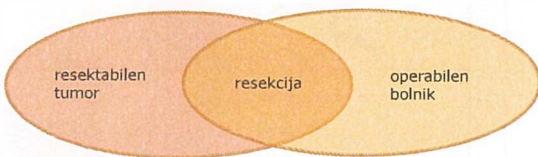
Matevž Srpčič, dr. med.  
Klinični oddelek za torakalno kirurgijo  
Kirurška klinika, UKC Ljubljana

### Uvod

- Polovica novoodkritih bolnikov z rakom požiralnika ima ne-metastatsko bolezen
  - 20% omejena na požiralnik
  - 30% omejena na regionalne bezgavke
- Pri omejeni obliki raka požiralnika in EG prehoda je kirurško zdravljenje metoda izbora

### Uvod

- Tumor mora biti resektabilen, bolnik mora biti operabilen



### Uvod

- Mejni primeri:
  - Povsem začetne oblike: HGD, Tis in T1a kandidati tudi za lokalno ablacijo sluznice (EMR, RFA)
  - Tumorji vratnega dela (do 5 cm od vhoda): ponavadi zdravljeni s KT in RT
  - Karcinom kardije želodca Siewert III: obravnava in resekcija po priporočilih za karcinom želodca

### Uvod

| resektabilnost                     | neupornost za resekcijo               |
|------------------------------------|---------------------------------------|
| proksimalna 1/3 (do 5 cm od vhoda) | splošna kondicija                     |
| pareza povratnega živca            | ne tolerira torakotomije (FEV1 < 40%) |
| vraščanje v                        | MI v zadnjih 6 mesecih                |
| - sapnik, sapnici ali pljuča       | ciroza jeter                          |
| - srce ali aorto                   | v katabolizmu                         |
| - hrbtenico                        |                                       |
| - jetra, vranico ali pankreas      |                                       |

### Uvod

| resektabilnost                           | neupornost za resekcijo               |
|--|---------------------------------------|
| proksimalna 1/3 (suprakarinalni tumorji) | splošna kondicija                     |
| pareza povratnega živca                  | ne tolerira torakotomije (FEV1 < 40%) |
| vraščanje v                              | MI v zadnjih 6 mesecih                |
| - sapnik, sapnici ali pljuča             | ciroza jeter                          |
| - srce ali aorto                         | <b>v katabolizmu</b>                  |
| - hrbtenico                              |                                       |
| - jetra, vranico ali pankreas            |                                       |

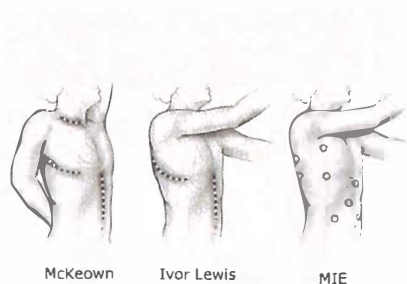
## Načini resekcije

- Vse resekcije so subtotalne, vratnega dela ne reseciramo
- Mobilizacija požiralnika:
  - transtorakalna (torakotomija ali VATS)
  - transhiatusna
- Rekonstrukcija:
  - z želodcem
  - s kolonom
  - z jejunumom

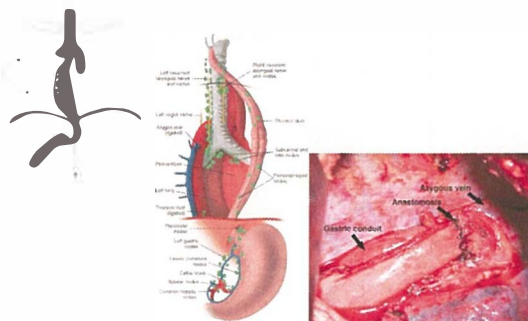
## Načini resekcije

- V Sloveniji izvajamo:
  - Ivor Lewis transtorakalno resekcijo (odprto,VATS)
  - McKeown transtorakalno resekcijo s trojnim pristopom (odprto, VATS)
  - transhiatusno resekcijo
- MIE je minimalno invazivna ezofagektomija
  - popolna (laparoskopija+VATS)
  - hibridna (laparotomija+VATS, laparoskopija+torakotomija)

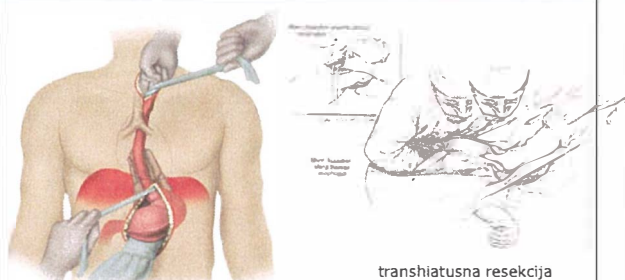
## Pristopi za ezofagektomijo



## Ivor Lewis transtorakalna subtotalna ezofagektomija



## Transhiatusna resekcija



## Načini rekonstrukcije

- Prebavno cev lahko rekonstruiramo:
  - z želodcem (t.i. gastric pull.up) (priporočeno)
  - s kolonom
  - z jejunumom
    - vezani reženj (Y-Roux)
    - supercharged (vezani reženj+aksialni reženj kranialno)
    - prosti reženj

## Minimalno invazivna ezofagektomija

- MIE (totalna ali hibridna) je onkološko enako učinkovita kot odprta ezofagektomija
- Neoadjuvantno zdravljenje ni zadržek za MIE
- Prednosti MIE glede perioperativne obolenosti in umrljivosti niso statistično značilne

## Limfadenektomija

- Vse klinično sumljive bezgavke moramo odstraniti
- Več odstranjenih bezgavk=boljša zamejitev
- Vpliv bolj radikalne limfadenektomije na preživetje ni dokazan
- Priporočamo odstranitev najmanj mediastinalnih, celiakalnih bezgavk in bezgavk ob mali krivini želodca

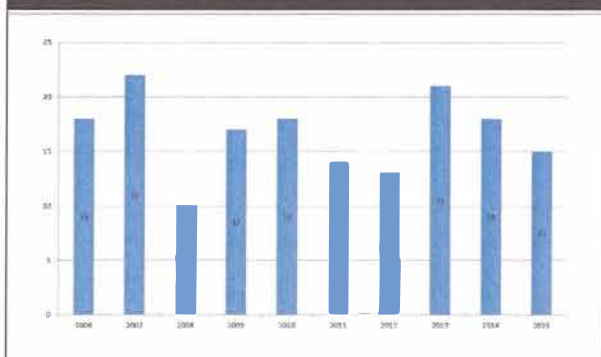
## Preprečevanje pogostih zapletov

- Vpliv posegov na pilorusu (piloromiotomija, piloroplastika) na zmanjšanje verjetnosti zapletov ni dokazan
- Za preprečevanje hilotoraksa priporočamo sistematsko izolacijo in prekinitev prsnega voda
- Pred resekcijo požiralnika posegi na želodcu niso priporočljivi

## Podatki KOTK UKC Ljubljana: 2006-2015

- V letih 2006-2015 smo napravili 166 resekcij požiralnika zaradi malignoma požiralnika
- Moški 124, ženske 42
- Povprečna starost 64,3 leto, (37-83, mediana 67)

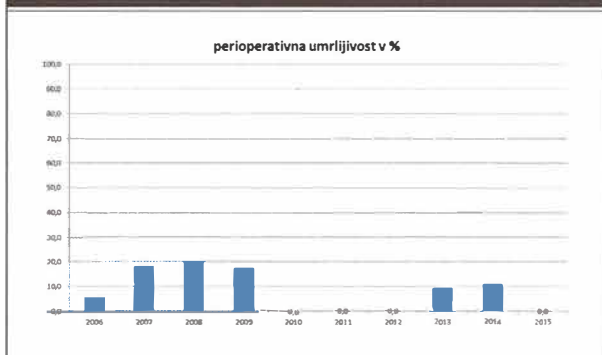
## Skupno število resekcij



## Tipi resekcije 2006-2015



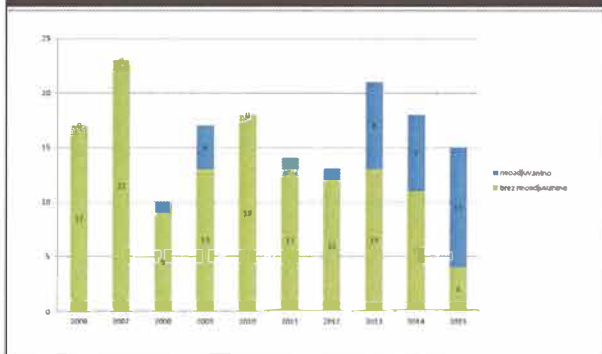
## Perioperativna umrljivost



## Perioperativna umrljivost

- Skupaj perioperativna umrljivost:
  - 2006-2015.....14/166 (8.4%)
  - 2006-2010.....10/85 (11.8%)
  - 2011-2015.....4/81 (4.9%)

## Neoadjuvantno zdravljenje





# Sistemsko zdravljenje nemetastatske bolezni

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NEMETASTATSKE BOLEZNI


Martin Rebersek, dr.med.

## SISTEMSKO ZDRAVLJENJE OPERABILNEGA RAKA POŽIRALNIKA IN GE PREHODA

- Neoadjuvantna sistemska kemoterapija
- Perioperativna sistemska kemoterapija
- Neoadjuvantna radiokemoterapija
- Perioperativna radiokemoterapija

HISTOLOŠKO: ploščatocelični karcinom, adenokarcinom, drugi histološki tipi

Različna patogeneza in odgovor na zdravljenje s kemoterapijo in z radioterapijo



## NCCN priporočila

NCCN Guidelines Version 3.2015  
Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

**Preoperative Chemoradiation**

Intestinal fluorouracil can be replaced with capecitabine

- Preferred Regimens:
  - Paclitaxel and esophoton (category 1<sup>A</sup>)
  - Cisplatin and fluorouracil (category 1<sup>A</sup>)
  - Oxaliplatin and fluorouracil (category 1<sup>A</sup>)
- Other Regimens:
  - Irinotecan and cisplatin (category 2B<sup>1</sup>)
  - Paclitaxel and fluorouracil (fluorouracil or capecitabine) (category 2B<sup>1</sup>)

**Preoperative Chemotherapy**

(Only for adenocarcinoma of the thoracic esophagus or EGJ) (2 cycles preoperative and 2 cycles postoperative)

- SCC (epidoxifen, cisplatin, and fluorouracil)
- ECF (epidoxifen, cisplatin, and capecitabine)
- Fluorouracil and cisplatin (category 1<sup>B</sup>)

**Definitive Chemoradiation**

Intestinal fluorouracil can be replaced with capecitabine

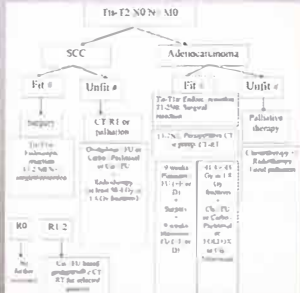
- Preferred Regimens:
  - Cisplatin and fluorouracil (category 1<sup>A</sup>)
  - Oxaliplatin and fluorouracil (category 1<sup>A</sup>)
  - Paclitaxel and cisplatin (category 2A)
- Other Regimens:
  - Cisplatin with docetaxel or paclitaxel (category 2<sup>B</sup>)
  - Irinotecan and cisplatin (category 2B<sup>1</sup>)
  - Paclitaxel and fluorouracil (fluorouracil or capecitabine) (category 2B<sup>1</sup>)

**Preoperative Chemotherapy**

- Fluorouracil and cisplatin (category 1<sup>B</sup>)


## RAK POŽIRALNIKA:

Algoritem za zdravljenje operabilne bolezni (priporočila ESMO, Annals of oncology, Vol. 24(6), 2013)



## RAK POŽIRALNIKA

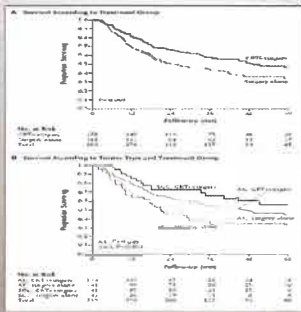
Algoritem za zdravljenje lokalno napredovalne bolezni (priporočila ESMO, Annals of oncology, Vol.24(6), 2013)



## Neoadjuvantno zdravljenje (1)

- Klinična raziskava faze III CROSS (NEJM, 2012)
- Vključenih 368 bolnikov z operabilnim karcinomom požirnika in GE prehoda (T1N1,T2-3, N0-1, M0)
- Adenokarcinom v 75%, SCC v 23 %, 2% velikocelični nediferenciran karcinom
- Karboplatin/paclitaxel/obsevanje + operacija vs. samo operacija: R0 92% vs. 69%, p< 0.001, srednje preživetje 49 mesecev vs. 24 mesecev (RT 0.657, p=0.003)
- 2 meta-analizi starejših randomiziranih kliničnih raziskav: statistično značilno podaljšanje preživetja - neoadjuvantna radiokemoterapija+operacija vs. operacija, predvsem pri adenokarcinomu

## Neoadjuvantno zdravljenje (2)- Klinična raziskava CROSS



## Definitivna radiokemoterapija pri raku požiralnika

### Klinične raziskave faze III:

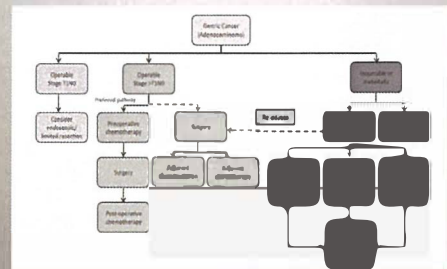
- SCC: Etopozid/cisplatin/40Gy → operacija vs Etopozid/cisplatin/60Gy: primerljivo OS, daljši PFS in večja umrljivost v 1. skupini
- SCC: cisplatin/5-FU/RT → operacija vs cisplatin/5-FU/RT: 17.7 mesecev vs. 19.3 mesecev
- SCC: cisplatin/5-FU/RT pri N+ → 50% 5-letno preživetje
- PRODIGES/ACCORD 17: 85% SCC, 15% AC, FOLFOX/RT vs cisplatin/5-FU, primerljivo OS

## VLOGA TARČNIH ZDRAVIL V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU OPERABILNEGA RAKA POŽIRALNIKA

- **Neoadjuvantna sistemska terapija:**
  - Bevacizumab + cisplatin/5-FU vs. cisplatin/5-FU → operacija
- **Neoadjuvantna radiokemoterapija:**
  - Eriotinib + paclitaxel, karboplatin, 5-FU/obsevanje vs. paclitaxel, karboplatin, 5-FU/obsevanje → operacija
  - Bevacizumab + paclitaxel, karboplatin, 5-FU/obsevanje vs. paclitaxel, karboplatin, 5-FU/obsevanje → operacija
  - Cetuksimab + kapecitabin, cisplatin/obsevanje vs. kapecitabin, cisplatin/obsevanje → operacija → OS 22 mesecev vs. 25 mesecev, p=0.043
- Brez statistično značilnega podaljšanja preživetja ali patoloških popolnih odgovorov
- Večja toksičnost

## RAK GE PREHODA

Algoritem za zdravljenje  
(priporočila ESMO, Annals of oncology, Vol.24(6), 2013)



## Sistemska kemoterapija operabilne bolezni

Sheme in vrste citostatikov v zdravljenju operabilne bolezni:

- ECF - epirubicin, cisplatin, 5-FU
- EOF - epirubicin, oksaliplatin, 5-FU
- ECX - epirubicin, cisplatin, kapecitabin
- EOX - epirubicin, oksaliplatin, kapecitabin

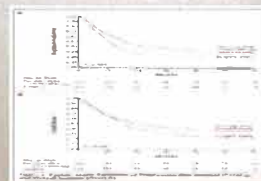
Pri starejših bolnikih ali bolnikih v slabšem splošnem stanju zmogljivost:

- oksaliplatin, 5-FU;
- cisplatin, 5-FU;
- cisplatin, kapecitabin;
- oksaliplatin, kapecitabin.

## Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer- MAGIC trial (Cunningham, et al, NEJM 2006;355:11-20)

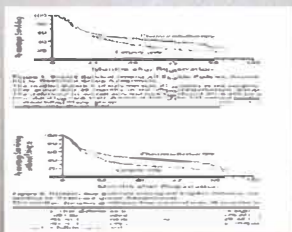
Vključeni bolniki z operabilnim adenokarcinomom spodnje tretjine požiralnika, GE prehoda in želodca

Perioperativna KT (3 ciklusi ECFpredoperativno, operacija, 3 ciklusi ECF pooperativno) vs. operacija: 5-letno preživetje 36% vs.23%, p<0.001



**Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction**  
MacDonald JS, et al. N Engl J Med. Vol.345, No.10, 2001

- Operacija vs. radiokemoterapija po operaciji: mOS 27 mesecev vs. 36 mesecev,  $p=0,005$



## ZAKLJUČKI



- Ob postavitvi diagnoze ima polovica bolnikov napredovalo bolezen, 5-letno preživetje manj kot 10%.
- Neoadjuvantna sistemska kemoterapija pri lokalno napredovalem adenokarcinomu požiralnika
- Neoadjuvantna radiokemoterapija pri lokalno napredovalem ploščatoceličnem karcinomu požiralnika
- Definitivna radiokemoterapija pri ploščatoceličnem karcinomu požiralnika
- Perioperativna sistemska kombinirana kemoterapija pri adenokarcinomu spodnje tretjine požiralnika in GE prehoda
- Pooperativna radiokemoterapija pri adenokarcinomu spodnje tretjine požiralnika in GE prehoda

Hvala za pozornost

# PREDSTAVITEV SMERNIC OBRAVNAVE BOLNIKOV S KARCINOMOM POŽIRALNIKA IN EZOFAGOGASTRIČNEGA STIKA – PALIATIVNO ZDRAVLJENJE Z OBSEVANJEM

Mag. Anderluh Franc, dr.med.

## Povzetek

Karcinom požiralnika je relativno redka bolezen z žal še vedno slabo prognozo. Incidenca v Sloveniji v zadnjih letih ne narašča, v svetu pa predvsem na račun porasta incidence adenokarcinomov spodnje tretjine požiralnika in ezofagogastričnega stika. Pri izbiri načina zdravljenja je potrebno upoštevati klinično sliko, bolnikovo starost in kondicijo, doslej že prejeta zdravljenja, pričakovano preživetje, zmožnosti terapevtskega centra in bolnikove želje. Razmislek o paliativnem zdravljenju prihaja v poštev pri obsežni lokoregionalno primarno inoperabilni bolezni, metastatski bolezni, ponovitvi ali progresu bolezni in kot primarno zdravljenje pri bolnikih v slabi splošni kondiciji. Ko se odločamo za paliativno obsevanje lahko bolnike obsevamo s tele- ali brahiterapijo, tehniko obsevanja in skupno prejeta dozo pa prilagajamo glede na klinično situacijo. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo med letoma 2006 in 2010 zdravili 151 bolnikov z rakom požiralnika. Petinsedemdeset jih je bilo zdravljenih radikalno, 74 paliativno, pri dveh bolnikih pa je bilo zdravljenje najprej zastavljeno kot radikalno, vendar sta ob naglem poslabšanju splošnega stanja ta dva bolnika prejela le ustrezno podporno zdravljenje. Vsi paliativno zdravljeni bolniki so bili obsevani, dva pa sta prejela tudi kemoterapijo s 5-fluorouracilom in cisplatinom. Petletno celokupno preživetje (CP) je za vse bolnike znašalo 9.5%, za zdravljene radikalno 18.7%, nihče od tistih, ki so bili zdravljeni le paliativno, pa ni preživel 5 let.

## PALIATIVNO ZDRAVLJENJE Z OBSEVANJEM

Predstavitve smernic obravnave  
bolnikov z rakom požiralnika in  
ezofagogastričnega stika

mag. Franc Anderluh, dr.med.  
Onkološki inštitut  
Ljubljana, 15.4.2016

## INCIDENCA

- 2012 (RRS): 13.277 novih primerov raka  
7.240 moških, 6.037 žensk

**rak požiralnika:** 87 novih primerov;  
73 moških (1% vseh)  
14 žensk (0.2% vseh)

- incidenca v Sloveniji zadnja leta ne narašča, v zahodnem svetu pa predvsem na račun adenokarcinomov spodnje 1/3

|        | Povprečne letne opazovane vrednosti 2000-2004 | Povprečne letne opazovane vrednosti 2005-2009 |
|--------|---|---|
| Moški  | 76  | 71  |
| Ženske | 17  | 16  |

## INCIDENCA

Prognoza in preživetje (še vedno) slaba!

|        | RRS 5-letno relativno preživetje 2000-2004 (%) | RRS 5-letno relativno preživetje 2005-2009 (%) |
|--------|--|--|
| Moški  | 8,5  | 8,2  |
| Ženske | 13,4   | 16,9   |

| EUROCARE-3 (1990-1994) standardizirano 5-letno relativno preživetje (%) | SLO | Evropa |        |
|---|-----|--------|--------|
|   |     | Moški  | Ženske |
|   |     | 5,5    | 10,2   |
|   |     | 8,6    | 11     |

## ZDRAVLJENJE

**Primarno:**

- radikalno → samo OP
- paliativno → samo RT
- RT + KT kombinacije

**Dodatno:**

- pred / pooperativna RT
- pred / pooperativna RT + KT
- pred / pooperativna KT

| Stadij | Načini zdravljenja                             | 5-letno preživetje |
|--------|--|--------------------|
| 0      | OP   | > 90%              |
| I      | OP   | > 70%              |
| IIA    | OP, RT + KT, kombinacija                       | 15-30%             |
| IIB    | OP, RT + KT, kombinacija                       | 16-30%             |
| III    | OP, RT + KT, kombinacija, paliativne resekcije | ~ 10%              |
| IV     | RT ± KT ± paliativni kirurški posegi           | redko              |

**Primarno kirurško zdravljenje je v državah brez presejalnih programov (tudi ZDA in Evropa) ob postavitvi diagnoze možno le pri ~ 1/2 bolnikov!**

## PALIATIVNO ZDRAVLJENJE

- prihaja v poštev pri:**
  - obsežni lokoregionalno inoperabilni bolezn
  - metastatski bolezn
  - ponovitvi oz. progresu bolezni
  - bolnikih v slabem splošnem stanju (WHO ≥ 3 ali Karnofski < 60%) kot primarno zdr
- izbira načina zdravljenja odvisna od:**
  - klinične situacije
  - bolnikov e starosti in kondicije
  - doslej prejetega zdravljenja
  - pričakovanega preživetja
  - možnosti terapevtskega centra
  - bolnikovih želja

## PALIATIVNO ZDRAVLJENJE

- paliativni pristopi:**

1. kirurške paliativne resekcije (debulking) in/ali posegi za vzpostavitev ustrezne prehranske poti (balonske dilatacije, vstavitve opornic, izdelava hranilne stome)
2. paliativna tele- in/ali brahiterapija
3. paliativno sistemsko zdravljenje

± prehranska in druga parenteralna podpora

laserska ablacija, fotodinamska terapija, elektrokoagulacija, argon plazma koagulacija)

## PALIATIVNO OBSEVANJE

- **Obsevanje z namenom lajšanje težav**  
disfagija, bolečina, krvavitev,...
- primarni tumor ali recidiv
- zasevki v kosteh
- zasevki v CŽS
- zasevki v pljučih, jetih
- večinoma konvencionalno 2-D obsevanje z 1 ali 2 polji  
(konvencionalni RTG simulator)
- občasno konformno 3-D načrtovano obsevanje (CT simulator)
- IMRT ali VMAT zelo redko

## PALIATIVNO OBSEVANJE

### Primarni tumor ali recidiv

- tumor z varnostnim robom 1-2- cm
- TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah
- v primeru reiradiacije režim in TD določimo individualno glede na klinično situacijo, doslej prejeto zdravljenje in pričakovano preživetje
- praviloma konformno obsevanje s 3-D načrtovanjem ali IMRT

## PALIATIVNO OBSEVANJE

### Zasevki v kosteh

- TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah
- 2-D načrtovano obsevanje z 1-2 polji ali 3-D načrtovano konformno obsevanje

### Akutna paraliza zaradi utesnitve spinalnega kanala

- TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah
- indikacije in postopek po „Protokolu za akutno paraparezo“

## PALIATIVNO OBSEVANJE

### Zasevki v CŽS

- pri difuznem razsoju cela glava s TD=20-30 Gy v 4-10 frakcijah
- pri oligometastatski bolezni je obsevanje lahko pooperativno
- v obsevalno polje zajeto ležišče tumorja in/ali cel CŽS
- TD=20-30 Gy v 4-10 frakcijah na CŽS in do TD=39 Gy v 13 frakcijah na ležišče tumorja
- pri manjših zasevkih razmislek o možnosti stereotaktičnega obsevanja

## PALIATIVNO OBSEVANJE

### Zasevki v pljučih

- v primeru dispneje, hemoptiz, bolečin
- zasevek/-ki z varnostnim robom
- TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah

### Zasevki v jetih

- eventualno v primeru bolečih zasevkov, ki ne reagirajo na sistemsko zdravljenje
- cela jetra s TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah

## BRAHITERAPIJA

- paliativno ali kurativno zdravljenje
- različni načini (LDR, PDR, HDR)
- uvedba afterloading katetra skozi nos v požiralnik na mesto primarnega tumorja
- doze 5-20 Gy običajno na globino 1 cm od centra katetra
- Ir <sup>192</sup> žice
- lokalna kontrola z BRT 40-95%  
riziko strikture 4-20%  
riziko fistule 2-10%

## DISFAGIJA

Dai Y, Li C, Xie Y, et al.  
Interventions for dysphagia in esophageal cancer (review).  
Cochrane Database Syst Rev 2014.

- metaanaliza 3 684 bolnikov iz 53 prospektivnih raziskav
- samoraztegljivi metalni stent (SEMS) vs. nazogastrična sonda
- SEMS vs. laser
- SEMS vs. brahiterapija
- primerjava različnih stentov
- laser vs. brahiterapija
- laser vs. fotodinamska terapija
- najučinkovitejša in najhitrejša metoda za olajšanje disfagije je vstavev samoraztegljive opornice
- visokodozna paliativna brahiterapija je dobi alternativa, ki lahko vpliva tudi na preživetje in boljše kakovost življenja

## REZULTATI OI

- retrospektivna analiza načinov zdravljenja in preživetij bolnikov s karcinomom požiralnika, zdravljenih na OI v obdobju 2006-2010

| - 151 bolnikov | n (%)      | popv. starost v letih (razpon) |
|----------------|------------|--------------------------------|
| moški          | 134 (88.7) | 61.6 (29.2 – 83.5)             |
| ženske         | 17 (11.3)  | 67.8 (42 – 86.5)               |

**paliativno: 74**

**radikalno: 75**

(+2 bolnika, ki sta bila zastavljena radikalno, a zdravljeni le s podpomnim zdravljenjem)

## REZULTATI OI

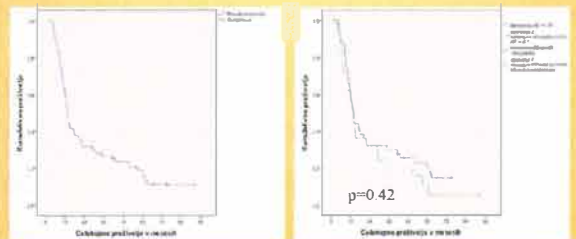
Radikalno: 75

| Način zdravljenja   | Število (%) |
|---|-------------|
| Definitivna RT  | 5 (6.7)     |
| Definitivna RTKT  | 79 (52)     |
| Predoperativna RTKT → operacija                                       | 21 (28)     |
| Predoperativna RTKT → brez operacije → RT do radikalne doze           | 1 (1.3)     |
| Predoperativna RTKT → brez operacije → RTKT do radikalne doze         | 5 (6.7)     |
| Pooperativna RT   | 1 (1.3)     |
| Pooperativna RTKT   | 2 (2.7)     |
| Predoperativna RTKT → operacija → pooperativna RTKT do radikalne doze | 1 (1.3)     |

|                    | Dveletno (%) | Petletno (%) | Mediano v mesecih (95% CI) |
|--------------------|--------------|--------------|----------------------------|
| Celotno preživetje | 32           | 18.7         | 28 (21.6-34.5)             |

## REZULTATI OI

Radikalno: 75 bolnikov



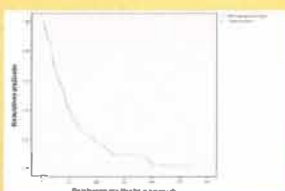
— RT ± KT + OP: 25 bolnikov  
— RT ± KT: 50 bolnikov

## REZULTATI OI

Paliativno: 74 bolnikov

- vsi obsevani, 2 prejela tudi KT s 5-FU in cisplatinom

|                    | Dveletno (%) | Petletno (%) | Mediano v mesecih (95% CI) |
|--------------------|--------------|--------------|----------------------------|
| Celotno preživetje | 12.2         | 0            | 8.5 (6.5-10.5)             |



# Paliativna kirurška oskrba bolnikov s karcinomom požiralnika

Crnjac A, Gačevski G

Oddelek za torakalno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor

Povzetek

Pri velikem številu bolnikov s karcinomom požiralnika in ezofagogastričnega stika je bolezen odkrita v fazi, ko radikalni kirurški posegi niso več možni. Neoperabilnost je povezana s lokalno napredovalim stadijem bolezni, diseminacijo ali pa s splošno prizadetostjo bolnika in komorbidnostjo. Paliativnemu načinu zdravljenja pristopimo pri bolnikih, ki imajo kirurško neodstranljiv rak požiralnika in slab odgovor na sistemsko zdravljenje, oziroma pri bolnikih s progresom ali ponovitvijo rakastega obolenja.

Osnovni namen paliativnega zdravljenja bolnikov je poskus kontrole lokalnih ali sistemskih zapletov in izboljšanje kvalitete preostanka življenja.

Načrt paliativnega zdravljenja je odvisen od stadija bolezni, simptomov, starosti in splošnega stanja bolnika. S paliativnimi postopki poskušamo odpraviti disfagične težave in zagotoviti optimalno pot prehranjevanja, kontrolirati morebitne lokalne zaplete (krvavitve, fistule), omiliti bolečine in nuditi bolnikom potrebno psihosocialno podporo.

Disfagija je največkrat prvi znak lokalno napredovalega raka požiralnika. Izbiira optimalne paliativne metode je odvisna od stopnje disfagije in morebitno pridruženih motenj akta požiranja. Prehrambeno pot bolnikom zagotovimo z endoskopsko vstavitvijo ezofagealne opornice, z laparoskopskim formiranjem jejunostome ali s tvorbo gastrostome (endoskopsko ali klasično).

Akutna krvavitev iz rakasto spremenjenega požiralnika je običajno pre-terminalni dogodek in je posledica aorto-ezofagealne fistule oziroma preraščanje tumorja v velike žile. Manjše krvavitve iz tumorja uspešno kontroliramo z endoskopskimi posegi.

Zdravljenje kronične rakave bolečine je domena ambulantne protibolečinske obravnave.



Kljub uspešnosti posameznih paliativnih oblik zdravljenja ostaja še naprej poglobitni problem in cilj multidisciplinarnih timov, pravočasno odkrivanje bolezni, ko so kirurške in sistemske oblike zdravljenja izvedljive in omogočajo bolniku optimalni način zdravljenja, neredko tudi ozdravitev.



## Paliativna kirurška oskrba bolnikov s karcinomom požiralnika

Grnjac A, Gačevski G,  
Oddelek za torakalno kirurgijo, UKC Maribor



## SKUPNI POGLEDI MULTIDISCIPLINARNIH TIMOV

- Zgodnja detekcija bolnikov!
- Razvrstitev bolnikov v skupine:
  - operabilni, neoperabilni,
  - neoadjuvantna terapija, paliacija.
- Optimalni način radikalnega ali paliativnega zdravljenja.

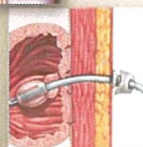


## POGLEDI KIRURGA

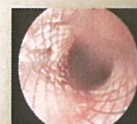
- Operabilnost
- Optimalna priprava bolnika
- Potrebne izkušnje
- Operativna taktika in tehnika
- Zapleti
- Sledenje in preživetje bolnikov
- Sodelovanje v timu
- Žal prepogosta paliacija



Gastrostoma



Ezofagealna opornica



## OPREDELITEV PROBLEMA

- Veliko bolnikov je v času postavitve diagnoze rak požiralnika neoperabilnih.
- Paliacija je izjemnega pomena, pri večini bolnikov je edini terapevtski pristop.
- Bolnikom omogočiti kar se da kakovosten preostanek življenja.
- Paliacija se prične s postavitvijo diagnoze in poteka skozi celoten procesa zdravljenja.

## NEOPERABILNOST

- Lokalno napredovala bolezen s preraščanjem sosednjih struktur,
- velikost tumorja ali diseminacija,
- splošno stanje bolnika in komorbidnost,
- splošna oslabeledost in kaheksija.

### PALIATIVNI PRISTOP

- Kirurško neodstranljivi tumorji požiralnika,
- slab odgovor na sistemsko zdravljenje,
- progres osnovnega obolenja ali ponovitev bolezni.

### NAMEN PALIATIVNEGA ZDRAVLJENJA

- *Poskus kontrole lokalnih ali sistemskih zapletov in izboljšanje kvalitete preostanka življenja.*

### PALIACIJA

- ***Načrt paliativnega zdravljenja je odvisen od:***
  - stadija bolezni,
  - simptomov,
  - starosti in splošnega stanja bolnika.

### PODROČJA PALIATIVNEGA ZDRAVLJENJA

#### ***Reševanje:***

- disfagičnih težav,
- lokalnih zapletov (krvavitev, fistule),
- bolečin,
- psihosocialna podpora.

### VZROKI IZGUBE TELESNE TEŽE

- Disfagija
- Tumorsko pogojena kaheksija
- Ezofagitis po obsevanju
- Navzea, bruhanje in driska ob kemoterapiji

### DISFAGIJA

- Pogosto prvi znak malignega procesa,
- stopenjska lestvica disfagičnih težav,
- po ali med zdravljenjem -
  - strikture po radioterapiji
  - progres bolezni.



## REŠEVANJE DISFAGIJE vzpostavitev poti prehranjevanja

- Prvi ciklusi kemoterapije - optimalno
- Kirurgija – by pass operacije
- Endoluminalna brahiterapija
- Fotodinamična terapija – ablacija
- Laserska terapija
- Krioblacija
- Endoskopsko injiciranje alkohola ali kemoterapije
- Laparoskopska jejunostoma
- Ezofagealni stenti
- Gastrostome –PEG,



## KIRURGIJA

- Kirurški by-pass
  - visoka mortaliteta in morbiditeta,
  - povprečno preživetje 4-6 mesecev,
  - opuščena metoda.
- Gastrostoma
- Jejunostoma

## RADIOTERAPIJA

- Primerna za bolnike s nizko stopnjo disfagije,
- zapoznili učinek (čez 1-2 meseca),
- 70% bolnikov navajajo zadovoljivo izboljšanje
- po 12 mesecih samo 12% bolnikov brez disfagičnih težav ( Wara in sod.),
- Kombinirana KRT: boljši in dolgotrajnejši učinek,
- povečana incidenca traheozofagealne fistule.

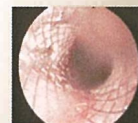
## BALONSKA DILATACIJA IN BUŽIRANJE

- Takojšen učinek.
- Hitra ponovitev disfagičnih težav.
- Nevarnost perforacije.

## OPORNICE POŽIRALNIKA

- 'Intubacija' požiralnika ni nova ideja
- Symonds (1887)- slonovina prekrita s srebrom,
- Plastični stenti - migracija
- Kovinasti stenti- preraščanje, perforacije
- SEMS

## SEMS



## IZKUŠNJE Z OPORNICO

- Premostitev neoperabilnih karcinomov požiralnika
- Premostitev benignih zožitev požiralnika
- Reševanje zapletov po resekcijah požiralnika – dehiscence
- Reševanje fistul.
- *Preoperativno hranjenje disfagičnih bolnikov med neoadjuvantno terapijo*



## SEMS opornice

- Vstavitve v splošni anesteziji
- EGDS, diaskopija, dilatacija
- Označimo distalni in proksimalni del stenoze
- Določitev dolžine stenta, +/- valvula
- Sprožitev pod kontrolo diaskopije
- Endoskopska potrditev položaja

## SEMS opornice

- Tumori zgornje in srednje tretine požiralnika- nevarnost kompresije dihalne poti po vstavitvi stenta.
- Obvezna bronhoskopija.
- Tumori v neposredni bližini zgornjega ezofagealnega sfinktra-slabo prenašanje stenta.

## ZAPLETI

- Aspiracija,
- perforacija požiralnika,
- bolečine v prsnem košu, občutek tujka,
- krvavitev, kompresija dihalne poti,
- migracija stenta,
- refluks.

## UČINKOVITOST

- Izboljšano požiranje pri 95% bolnikov.
- Zaprtje traheoezofagealne fistule v 70-100%.
- V 10-15% primerov potrebna reintervencija:
  - preraščanje proksimalnega in distalnega dela stenta,
  - migracija stenta,
  - zamašitev stenta s hrano.

## PALIACIJA

- *Krvavitev*
  - običajno pre-terminalen dogodek kot posledica preraščanja tumorja v velike žile.
  - manjše krvavitve-endoskopska koagulacija.
- *Bolečine*
  - protibolečinska ambulantna obravnava.
- *Psihosocialna podpora bolniku in svojcem.*

# Sistemsko zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom požiralnika in gastroezofagealnega prehoda

Izr.prof. Dr.Janja Ocvirk, dr.med., specialistka internistične onkologije

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

Veliko število bolnikov z rakom požiralnika in gastroezofagealnega prehoda (GEP) ima ponovitev bolezni po resekciji. Ponovitve so lokalne ali z oddaljenimi zasevki ali pa kombinacija obojega.

Ločimo dva histološka tipa raka požiralnika: ploščatocelični rak in adenokarcinom. Čeprav večina kliničnih raziskav ob vključitvi ne razlikuje med obema histologijama, pa večina dokazov podpira stališče, da se razlikujejo glede na patogenezo, epidemiologijo, tumorsko biologijo in prognozo. Histologija vpliva tudi na mesto ponovitve po resekciji. Pri tumorjih zgornje ali srednje tretine, se najpogostejše lokoregionalne ponovitve, medtem ko so pri spodnji tretjini tumorjev požiralnika in GEP pogostejše sistemske razširitve. Kljub temu pa je prognoza adenokarcinoma boljša od ploščatoceličnega, zlasti v zgodnji fazi bolezni. Eden od razlogov je lahko manjša razširjenost limfnega sistema pri spodnji tretjini, razlika pa nastaja tudi zaradi izbire sistemskega zdravljenja.

Bolnikom z metastatskim ali lokalno napredovalim neresektabilnim adenokarcinomom požiralnika ali GEP sistemsko zdravljenje s kemoterapijo podaljša preživetje, čas do napredovanja bolezni in izboljša kakovost življenja. Standardno zdravljenje za bolnike z napredovalim adenokarcinomom požiralnika in GEP je kemoterapija, vendar pa je potrebna določitev izraženosti Her-2 receptorjev, zaradi možnosti sočasnega zdravljenja z tarčnim zdravilom trastuzumabom. Kombinacija dveh citostatikov je zaradi manjše toksičnosti primernejša za bolnike z zelo razširjeno boleznijo. Kombinacija treh citostatikov je primerna za bolnike v dobrem stanju zmogljivosti, a so potrebne pogoste kontrole profila neželenih učinkov.

Uporabljamo fluoropirimidine in derivate platine, katerim lahko dodamo antracikline (ECF ali njene izpeljanke EOF, ECX oziroma EOX ) ali taksane (TCF). Pri HER2 pozitivnih pa kemoterapiji dodamo še trastuzumab. V drugi liniji so učinkoviti irinotekan, paklitaksel in ramucirumab.

Bolnikom s ploščatoceličnim karcinomom požiralnika paliativna kemoterapija nudi predvsem izboljšanje kvalitete življenja. Pri teh se najpogosteje uporablja kombinacija fluoropirimidina in cisplatina ali paklitaksela in karboplatina.

## Sistemsko zdravljenje metastatskega raka požiralika in GE prehoda

Prof. Dr. Janja Ocvirk, dr.med.

## Napredovala bolezen

- Prognoza napredovale bolezni je slaba z <10% 5-letnim preživetjem
- Vloga kemoterapije je paliativna
- Nove kombinacije KT dajejo višje odgovore, malo CR, čas trajanja odgovor in OS sta še vedno kratka
- KT na osnovi platina derivatov je standard

## Napredovala bolezen

scc

- Paclitaksel + cisplati
- paclitaksel + karboplatin
- Paclitaksel + cisplatin + 5-FU

adenokarcinom

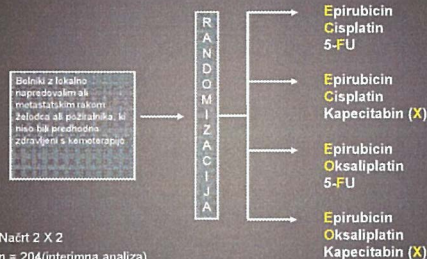
- ECF/ECX/EOF/EOX
- TCF
- 5-FU + cisplatin

Wong F, Yang Z, Zhou R, et al. Phase III study of docetaxel plus irinotecan plus fluorouracil and leucovorin as first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 461.

Wang H, Smith H, Wang L, Guo L, Guo Y, Tang H, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2093-2103.

Compton D, Sordani R, Kim S, et al. Randomized multicenter phase III study comparing irinotecan with fluorouracil and oxaliplatin with irinotecan in patients with advanced esophageal adenocarcinoma: the MUG trial. *N Engl J Med* 2008; 358: 80-88.

## NCRI REAL-2 trial



Načrt 2 X 2

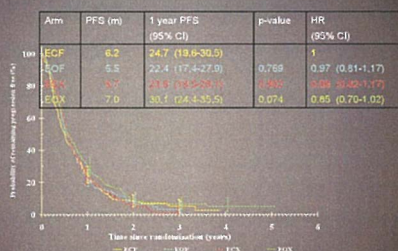
n = 204 (interimna analiza)

n celokupno = 1002

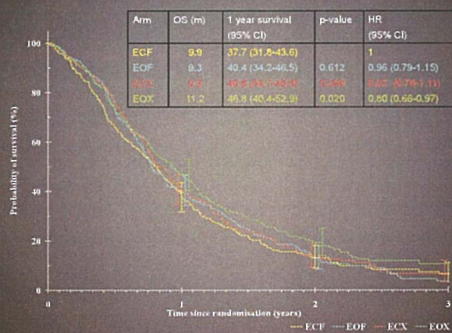
Primarni cilj: OS (non-inferiority/superiority)

Sumpter K, et al. *Br J Can* 2005; 92: 1976-1983

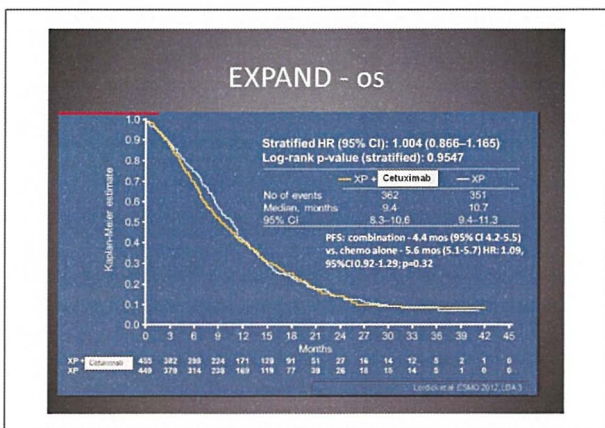
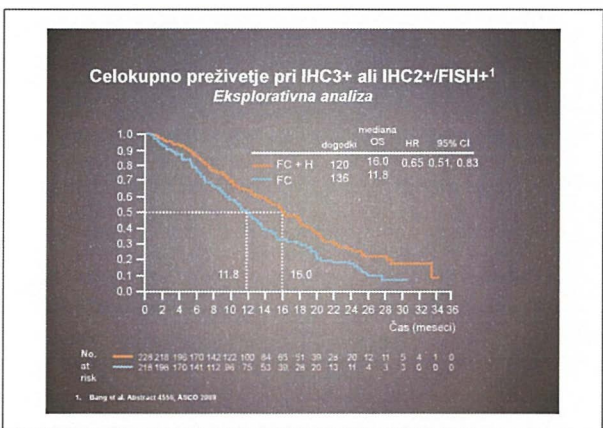
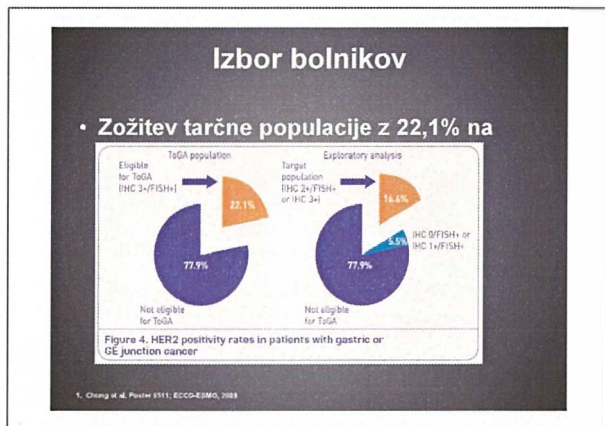
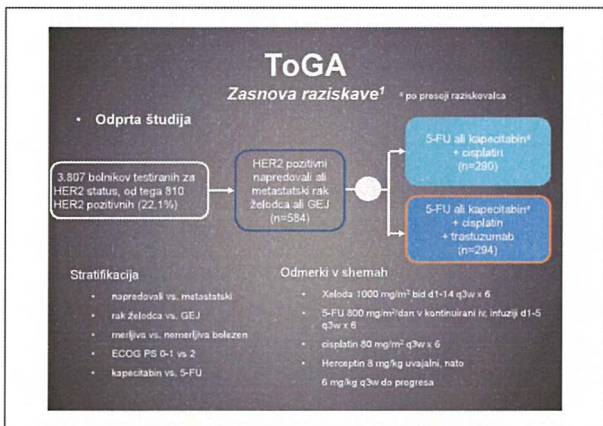
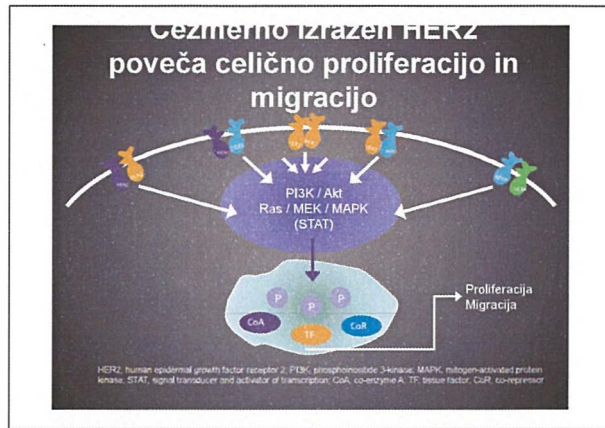
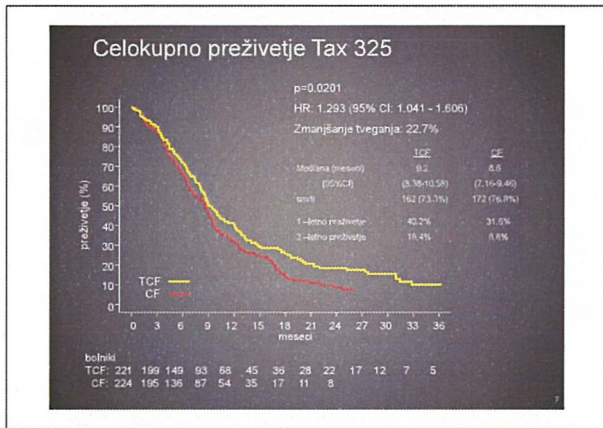
## Čas do napredovanja bolezni

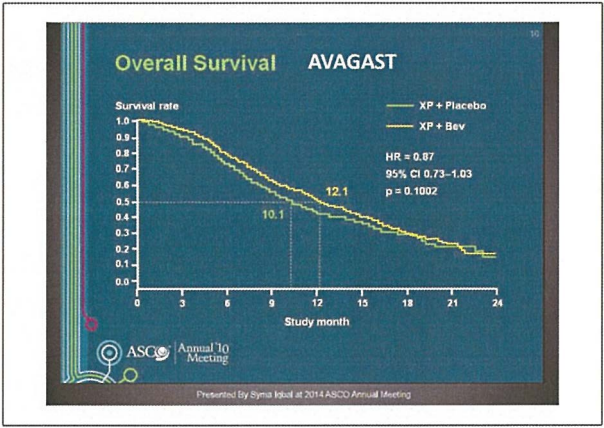
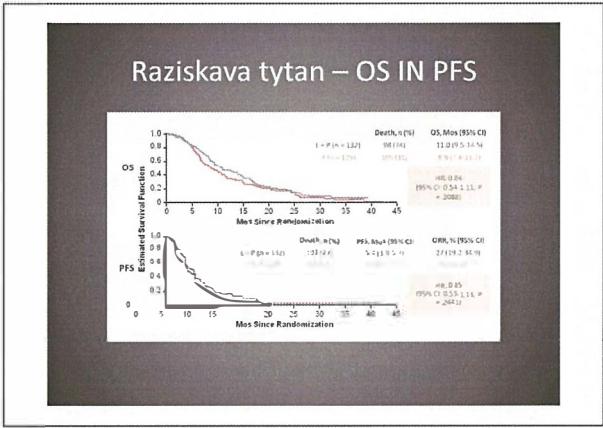
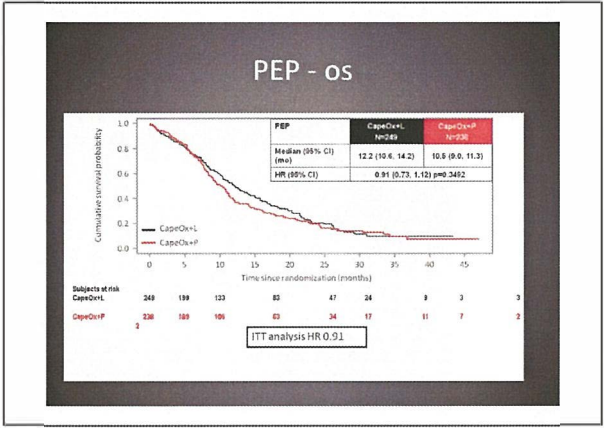
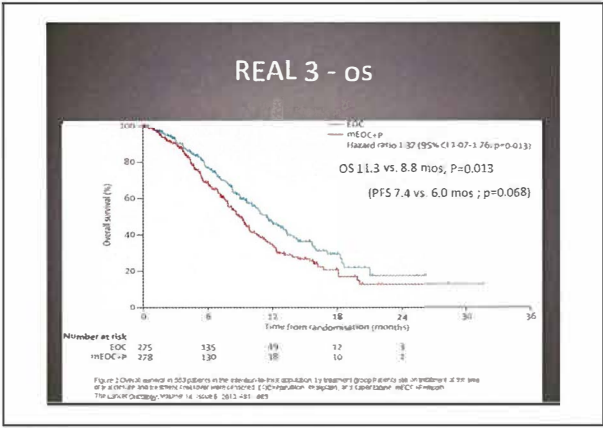


## celokupno Preživetje adeno ca

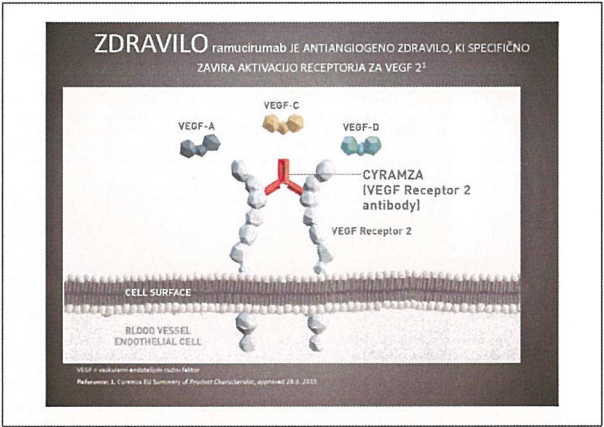


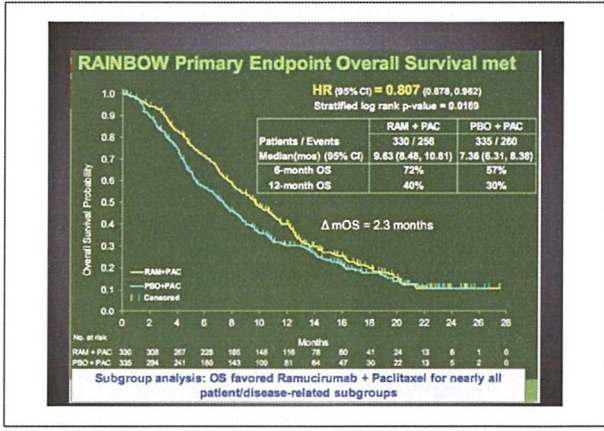
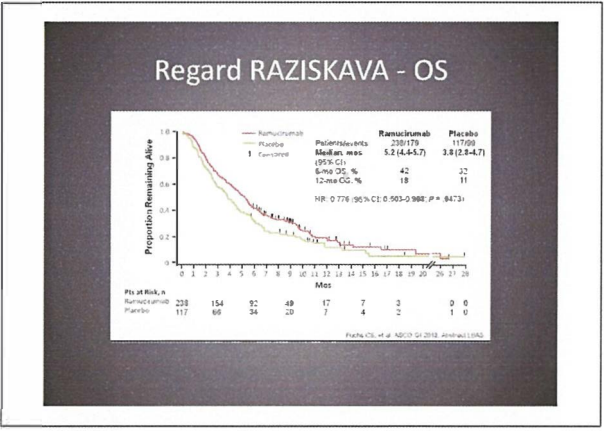
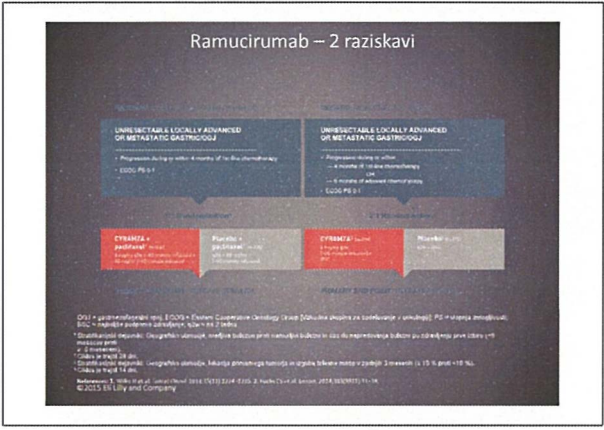






- ### 2. Linija zdravljenja
- Irinotekan
  - Paklitaksel
  - Ramucirumab + paklitaksel
  - ramucirumab
- J. Wildt et al. Lancet Oncol. 2014;15(11):1214-1225. 2. Fricki C et al. Lancet. 2013;382(9911):51-59. Agul A et al. J Natl Cancer Inst. 2014; 106: 1086-91. 4. Jem J et al. Clin Cancer Res. 2010; 16: 482-94.





- ### Zaključki
- kemoterapija na osnovi 5FU in platine
  - kapecitabin in oksaliplatin sta uporabni alternativi 5FU in cisplatinu
  - docetaxel +5FU – večja učinkovitost v primerjavi 5FU/cisplatin
  - vloga antraciklinov pri adenokarcinomu

- ### Zaključki
- Trastuzumab je prvo tarčno zdravilo, ki ima dobrobit na preživetje bolnikov z napredovalim adenokarcinomom .
  - Ramucirumab je učinkovit v drugi liniji zdravljenja.
  - Druga tarčna zdravila dosedaj niso izkazala učinkovitosti.
  - Potekajo številne raziskave z novimi tarčnimi zdravili.

Hvala za pozornost



# SLEDENJE BOLNIKOV Z RAKOM POŽIRALNIKA IN EGS

mag. Zvezdana Hlebanja, dr.med., specialistka internistične onkologije

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

Priporočila glede sledenja bolnikov z rakom požiralnika niso enotna. Raziskovalci poročajo, da intenzivno sledenje nima dobrobiti pri preživetju bolnikov. Sledenje je smiselno le pri radikalno zdravljenih bolnikih. Namen je zgodnje odkritje lokalne ponovitve tumorja, ko je bolezen morda še resektabilna in zato operacija smiselna. Ostali cilji sledenja so: ugotavljanje in zdravljenje metahronih rakov, zdravljenje kasnih zapletov zdravljenja, prehranska in psihološka podpora bolniku ter vrednotenje uspešnosti zdravljenja.

Sledenje naj bi bilo prilagojeno posameznemu bolniku in je odvisno od stadija bolezni, starosti bolnika in možnosti nadaljnjega zdravljenja v primeru ponovitve bolezni.

Bolnike, ki so bili zdravljeni z namenom ozdravitve, sledimo prvi dve leti po zaključenem zdravljenju na vsake 3 mesece (izmenično kirurg in radioterapevt oz. onkolog internist), 2-5 let po zaključenem zdravljenju na 6 mesecev (izmenično kirurg in radioterapevt oz. onkolog internist). Po petih letih po zaključenem zdravljenju operirane bolnike praviloma sledijo le torakalni kirurgi še 5 let, praviloma enkrat letno oziroma osebni zdravniki.

V grobem se pri asimptomatskem bolniku priporoča:

- anamneza in klinični pregled;
- laboratorijski pregled krvi, endoskopija z biopsijo in slikovne preiskave le, če obstaja klinična indikacija;
- prehranska evaluacija.

## SLEDENJE BOLNIKOV

Mag. Zvezdana Hlebanja

### Sledenje bolnikov

- V literaturi ni usklajenih priporočil;
- Ne poročajo o dobiti preživetja bolnikov;
- Smiselno je le pri radikalno zdravljenih bolnikih

### Sledenje po zdravljenju bolnikov

- Zgodnje odkrivanje lokalne ponovitve
- Ugotavljanje metahronih rakov
- Odkrivanje poznih zapletov zdravljenja
- Prehranska ocena
- Psihološka podpora
- Vrednotenje uspešnosti zdravljenja

### Sledenje bolnikov zdravljenih z namenom ozdravitve

- Prvi dve leti sledenje na 3 mesece (izmenično)
- Od 2-5 leta sledenje na 6 mesecev (izmenično)
- Več kot 5 let jih spremljajo samo torakalni kirurgi (1x letno) oz. osebni zdravnik.

### Sledenje asimptomatskega bolnika

- Anamneza
- Klinični pregled
- Laboratorijski izvidi, le ob klinični indikaciji
- Endoskopija +/- biopsija, le ob klinični indikaciji
- Prehranska ocena

Literatura: NCCN in ESMO ( Clinical Practice Guidelines )

# Prehranska podpora bolnika z rakom požiralnika

Doc.dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr.med., Taja Jordan, dr.med., Denis Mlakar Mastnak, klinični dietetik, Nizra Palamar, DMS

Podhranjenost se razvije pri 79% bolnikov z rakom požiralnika. Disfagija in > 10% izguba telesne mase sta prisotni že pri postavitvi diagnoze. Izguba TM je v večini primerov hitra, že v nekaj mesecih. Osnovni vzrok je hitro razvijajoča se disfagija, ki je primarni simptom raka požiralnika. Bolniki imajo najprej težave s požiranjem trde hrane, tem jim sledijo težave z požiranjem mehke hrane, tekočin in nazadnje tudi sline. Ob razvoju kahektičnega stanja disfagijo pogosto spremlja tudi anoreksija. K podhranjenosti in razvoju kaheksije močno prispevajo tudi sopojava terapije raka požiralnika. Ker je izguba TM slab prognostični znak za zdravljenje rakaste bolezni, je pri bolnikih z rakom požiralnika zgodnja prehranska intervencija prioriteta.

Zaradi velike prehranske ogroženosti bolnika z rakom požiralnika ga vključimo v proces prehranske obravnave postavitvi diagnoze. V diagnostičnem procesu postavimo prehransko in presnovno diagnozo in bolnika prehransko spremljamo ves čas zdravljenja rakaste bolezni. Prehransko podporo izvajamo glede na stanje prehranske ogroženosti in bolnikovo presnovno stanje. Prehranska obravnava je sestavljena iz več korakov:

1. Presejanje na prehransko ogroženost z vprašalnikom NRS 2002 (bolnišnice 1x na teden, ambulantno na 1-3 mesece). Če je seštevek NRS 3 točke ali več so bolniki prehransko ogroženi.
2. Pri prehransko ogroženih bolnikih izvedemo prehranski pregled in ocenimo prehranskega stanja ter postavimo prehransko in presnovno diagnozo.
3. Po prehranskem pregledu naredimo individualiziran prehranski načrt v katerem opredelimo cilje prehranske podpore in prehranske ukrepe (prehranski dodatki, izbrana hrana, dopolnilna parenteralna prehrana ipd.) ter aktivnosti (prehransko svetovanje, učenje umetne prehrane) s katerimi bomo reševali prehranske probleme in zagotavljali bolnikove prehranske potrebe.
4. Vrste in načini prehranske podpore za bolnike z rakom požiralnika:

5. modifikacija osnovne prehrane, oralni prehranski dodatki (OPD), enteralno hranjenje (PEG, hranilna jejunostoma), parenteralna prehrana.
6. Prehransko podporo spremljamo in prilagajamo glede na bolnikovo prehransko in presnovno stanje. Vsako prehransko obravnavo in terapijo dokumentiramo.



# Prehranska podpora bolnika z rakom požiralnika



Nada Rotovnik Kozjek  
Taja Jordan,  
Denis Mlakar Mastnak  
Nizra Palamar

- Prehransko stanje
- Presnovno stanje
- Koraki prehranske obravnave
- Paralelna terapevtska pot

## Prehranska ogroženost ob diagnozi:

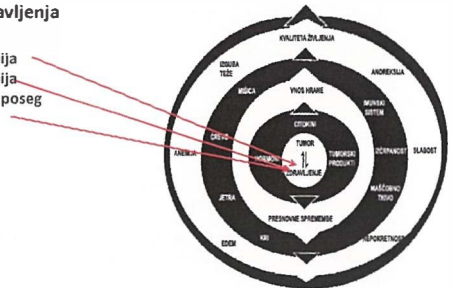
Disfagija  
Odinofagija  
Anoreksija



## Presnovno stanje: kaheksija

### Vpliv zdravljenja

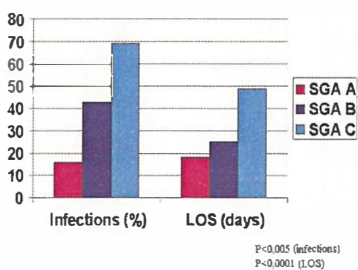
Radioterapija  
Kemoterapija  
Operativni poseg



## Preoperative malnutrition increases postoperative morbidity and length of hospital stay

Patients undergoing major abdominal surgery classified as:

- SGA A: well-nourished
- SGA B: moderately malnourished
- SGA C: severely malnourished



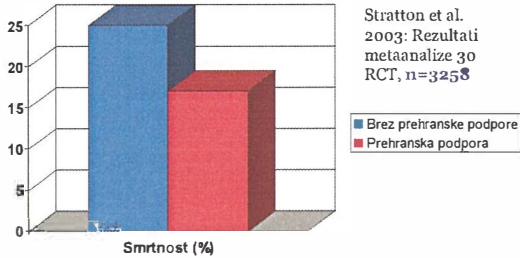
Baker N Engl J Med 1982

## Why do Patients with Weight Loss have a Worse Outcome when Undergoing Chemotherapy for Gastrointestinal Malignancies?

Andrejev et al, Eur J Cancer, 1998

- **Izguba teže** → krajši čas brez zapletov (P < 0.0001)  
krajše celokupno preživetje (P < 0.0001),  
zmanjšan odziv na zdravljenje (P = 0.006),  
kvaliteta življenja quality of life (P < 0.0001)  
performance status (P < 0.0001).
- Izguba telesne teže ob ugotovitvi bolezni je bila neodvisna prognostična variabla (hazard ratio = 1.43).
- Bolniki, ki so nehali hujšati so imeli boljše splošno preživetje 15.7 mes Vs 8.1 mes (P = 0.0004).

Prehranska podpora je prepoznana ali preredko uporabljena



Stratton et al. 2003: Rezultati metaanalize 30 RCT, n=3258

## Prehranska obravnava zakaj?

*Prehransko stanje bolnika je ena izmed ključnih determinant izhoda zdravljenja raka požiralnika*

### Prognostic Importance of Controlling Nutritional Status in Patients Undergoing Curative Thoracoscopic Esophagectomy for Esophageal Cancer

*It is now clear that cancer survival is determined not only by tumor pathology but also by host related factors, in particular, nutritional status and systemic inflammation. Multivariate analysis demonstrated that pTNM stage (P 5 0.0083) and CONUT (P 5 0.0338) were the independent risk factors for a worse prognosis among the nonelderly group.*

| Parameter                                    | Nonelderly (n=100) |          | Elderly (n=100) |          |
|--|--------------------|----------|-----------------|----------|
|  | Number             | Rate (%) | Number          | Rate (%) |
| Albumin (g/dL)                               | 4                  | 4.0      | 4               | 4.0      |
| Total lymphocyte count (x10 <sup>9</sup> /L) | 1                  | 1.0      | 1               | 1.0      |
| CRP  | 1                  | 1.0      | 1               | 1.0      |
| Calorie deficit (kcal/d)                     | 1                  | 1.0      | 1               | 1.0      |
| CONUT  | 1                  | 1.0      | 1               | 1.0      |
| CRP score                                    | 1                  | 1.0      | 1               | 1.0      |

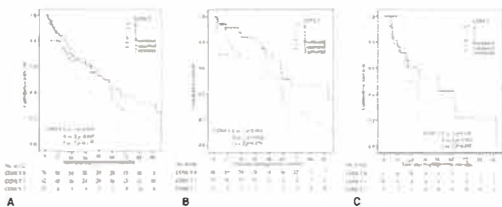


FIGURE 1. Kaplan–Meier survival curves showing the relationship between CONUT levels (CONUT 5 0: solid line, CONUT 5 1: dotted line, CONUT 5 2: dashed line) and CSS after esophagectomy in (A) overall patients with esophageal cancer, (B) nonelderly patients with esophageal cancer, and (C) elderly patients with esophageal cancer.

## Prehranska obravnava PROCES



## Prehranska obravnava koraki

1. korak: presejanje na prehransko ogroženost NRS 2002 ≥ 3 točke
2. korak: prehranski pregled in ocena prehranskega stanja
  - prehranska diagnoza,
  - presnovna diagnoza

### DIAGNOSTIČNI PROCESI

1. Ocena energijskega in hranilnega ravnotežja
2. Telesni pregled bolnika
3. Meritev sestave telesa
4. Ocena stanja zmogljivosti (Kamofski, WHO)
5. Funkcijske meritve (moč stiska roke)
6. Laboratorijske preiskave krvi

3. korak: PREHRANSKI NAČRT
4. korak: Ocenjevanje in vrednotenje prehranskega načrta, dokumentacija

## Vrste in načini prehranske podpore za bolnike z rakom požiralnika-1

- \* 1. Modifikacija osnovne prehrane in reševanje prehranskih težav

| Prehranska težava | Prehranska obravnava   |
|-------------------|--|
| Nedostatek hrane  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Telesni pregled bolnika</li> <li>- Ocena prehranskega stanja</li> <li>- Sprejemanje prehrane</li> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> </ul> |
| Nedostatek telesa | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> </ul>         |
| Prehranska težava | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> </ul>         |
| Prehranska težava | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> </ul>         |
| Prehranska težava | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> <li>- Sprejemanje prehrane s pomočjo sonde</li> </ul>         |

## Vrste in načini prehranske podpore za bolnike z rakom požiralnika-2

### 2. OPD

### 3. EP

- PEG
- Jejunostoma (bolus 70 ml/, do 20x/d)

### • PP

## Vzporedne poporne terapijske poti pri karcinoma požiralnika PROAKTIVNA VLOGA PREHRANSKE PODPORE



# Primer 1

## PRIMER BOLNIKA Z METASTATSKIM KARCINOMOM POŽIRALNIKA

Nina Fokter Dovnik, dr. med.  
mag. Zvezdana Hlebanja, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

### PRVI PREGLED OI (JAN 2015)

- 55 let
- Moški
- Stanje zmogljivosti po WHO 1
- Laboratorijski izvidi b.p.
  
- Tumorski markerji
  - CEA, CA 19/9, CA 72-4 b.p.

### ANAMNEZA

- Družinska: bolnikov oče umrl star 62 let - AMI
- Dosedanja: zdrav
- Sedanja
  - pred dvema mesecema pojav hripavosti
  - mesec dni težje požiranje večjih kosov hrane
  - shujšal 5 kg
- Kadi 20 cigaret dnevno
- Občasno „nekaj malega popije“

### DIAGNOSTIKA (SB CELJE)

- Ezofagogastroduodenoskopija:
  - na 20 cm 3 cm velika ploščata tvorba
  - histološko zmerno diferenciran skvamozni karcinom požiralnika
- CT vratu in toraksa: 3 cm velika metastaza levo v ščitnici / metastaza skvamoznega karcinoma
- CT trebuha b.p.
- ORL pregled: pareza nervus rekurensa

### MULTIDISCIPLINARNI PRISTOP

- Gastro konzilij 9. 1. 2015
- Sistemska KT, nato eventuelno dodatek obsevanja tumorja požiralnika in eventuelna operacija primarnega tumorja
- OP ščitnice?

### KT 1. REDA

- TCF
  - Docetaksel / cisplatin / 5-fluorouracil
  - Primarna profilaksa z rastnimi dejavniki za G-CSF
- Zdravljen od 18. 1. do 1. 4. 2015
- Prejel 4 polne cikle
- Brez hujše mielotoksičnosti
- Brez hujših ostalih sopojavov

#### KT 1. REDA

- CT vratu, toraksa in abdomna: skoraj kompletni odgovor – ostanek nekrotične metastaze v ščitnici
- Bolnik je v stanju zmogljivosti po WHO 0
- Ni več hripav
- Normalno jé
- Pridobil 6 kg na TT

#### KT 1. REDA

- Nadaljuje še s 3 polnimi cikli kemoterapije (TCF + G-CSF)
- Zaključil avgusta 2015
- Ponovljeni CT-ji še vedno kažejo samo ostanek metastaze v ščitnici
- Bolnik odkloni obsevanje in operacijo primarnega tumorja požiralnika
- Po posvetu s tireologom odkloni tudi operacijo ščitnice

#### SPREMLJANJE

- Bolnik v spremljavah / kontrole na 1 mesec
- V odlični psihofizični kondiciji
- Subjektivno težav ne navaja
- Preiskave za zamejitev bolezní kažejo nekrotični ostanek metastaze v ščitnici

#### PROGRES BOLEZNI

- Konec februarja 2016: anamnestično in klinično povečanje ščitnice
- UZ ščitnice: recidiv metastaz (4 cm in 9 cm)
- CT toraksa: obsežen tumor na prehodu iz vratu v prsni koš, ki zajema levi ščitnični reženj in vrašča v požiralnik
- Konzultacija radioterapevta: paliativno obsevanje

#### ZAKLJUČEK

- Po dobrem odgovoru na KT 1. reda je bolnik žal zavrnil radikalno operativno zdravljenje
- Bolnik je še v dobri splošni kondiciji; po paliativnem obsevanju predvidena KT 2. reda

# Primer 2



**Vloga paliativne oskrbe pri bolniku z rakom požiralnika ali GE prehoda**



Maja Ebert Moltara  
 Oddelek za akutno paliativno oskrbo  
 Onkološki inštitut Ljubljana

April 2016


SEER 2005-2011:

**Rak požiralnika - stadij ob diagnozi**



- neznan
- lokaliziran
- regionalen
- oddaljen

5-letno preživetje: 17,5%



Registar raka RS 2012  
 5 letno preživetje


**SPECIFIČNO ZDRAVLJENJE**

**PODPORNA TERAPIJA**

**PALIATIVNA OSKRBA**







- TELESNI SIMPTOMI**
  - bolečina
  - težko dihanje
  - slabost
  - suhost
  - utrujenost
- PSIHOLOŠKI SIMPTOMI**
  - strah
  - jesa
  - anksioznost
  - depresija
- SOCIALNA OBRAVNAVA**
  - socialna izoliranost
  - družinska dinamika
  - pomamljenje
- DUHOVNA OBRAVNAVA**
  - vprašanje o življenjski smrti
  - veroizpoved
  - preproščanje
  - upanje



63 letni bolnik S.B.

- adenokarcinom spodnje tretjine požiralnika
- metastaze: jetra, lokoregionalne bezgavke
- SB: paranoidna shizofrenija (od 29 leta), AH, st. po epi napadu zaradi hiponatremije ob polidipsiji, strasten kadilec

### KONZILIJ: paliativno sistemsko zdravljenje



63 letni bolnik S.B. z rakom spodnje tretjine požiralnika, metastaze: jetra, s paranoidno shizofrenijo v remisiji

KT red I (avg 2013 – jan 2014): FOLFOX (VAP)  
Stranski učinki: „težave s hojo“, parestezije, disfagija  
Pregled pri nevrologu I: motje hoje so posledica zdravljenja z nevroleptiki

KT red II (feb 2014 – apr 2014): FOLFIRI (VAP)  
Stranski učinki: „težave s hojo“, parestezije, disfagija

Junij 2014: bužiranje, mehka stenoza, vstavev stenta ni bilo potrebno

Konec junija: ambulantna RT požiralnika (TD 20 Gy)

**Julija 2014: paliativna podpora**



### Paliativna podpora (ležeči onkolog):

August 2014:  
slabše splošno stanje, hujšanje,  
nižji krvni tlak, bolečine v D ušesu, težave s hojo



Oktober 2014:  
ni težav s požiranjem, nesigurnost pri hoji  
Pregled pri nevrologu II – težave s hojo posledica dolgoletnega zdravljenja shizofrenije in periferne neuropatije po th z oksaliplatinom

November 2014:  
Ni večjih težav s požiranjem, le če s hrano hiti, odvajanje od kajanja

December 2014:  
Oteklina spodnje čeljusti, zlom zoba,  
bolečine v D ušesu, težave s hojo

Sprejem na Oddelek za akutno paliativno oskrbo



### Obravnavna na Oddeleku za akutno paliativno oskrbo:

**Hospitalizacija: 18.12. - 24.12.2014**  
- citološka punkcija in CT sprememb na vratu (progres)  
- dogovor za RT 20 Gy



**Telefonski klici:**  
15.1.2015 (med RT) – prosil izvid CT  
5.2.2015 – sporočil, da je zaključil obsevanje  
9.2.2015 - težave s hojo (s pričetkom hoje)  
11.2.2015 – težave s hojo (s prvimi koraki), ne sme na hitro pogledati navgor  
12.2.2015 – klici na več različnih števil, težave s hojo...

**Hospitalizacija: 12.2.-9.3.2014**  
Hb: 52g/l, disfagija  
Gastroskopijska, dilatacija stenoze, RT: hemostiptično RT  
Nevrolog I (4.3.2015): v ospredju znaki ekstrapiramidnega sindroma, s hipomimijom, rigorjem, hipokinezo, brez tremorja,...



### Hospitalizacija: 30.3. – 15.4.2015

**30.3.2015**  
telefonski klic: težave z nogami

**Sprejem:**  
splošna oslabelost, nemoč v nogah, bolečine v čeljustnici  
ob sprejemu pove, da je prenehal s kajenjem

- gastroskopijska s sklerozacijo
- dodatni posegi s strani torakalnih krg in RT niso več možni
- traneksaminska kislina

Družinski sestanek: sin, žena

Velikonočni prazniki 2015  
bolnik gre z ženo na dnevni izhod



**Hospitalizacija: 30.3. – 15.4.2015 – oskrba umirajočega**



Projekta Metuli  
za bolnike z nezadostno  
bolnostjo in njihove bližnje  
www.palliativna.kba.si



slovensko  
združenje  
paliativne  
medicine

**POGOSTO PREDPISANA ZDRAVILA V PALIATIVNI OSKRBI:**

|                 | morfin   | haloperidol  | lorazepam   | midazolam   | lutetkoprolamin                                   |
|-----------------|--|--|---|---|---|
| pet vnosa       | po / po  | po / sc  | sl / po   | po / sc   | po / sc   |
| čas da učinka   | 15-30 (sc)<br>15-60 (po)                             | 10-15 (sc)<br>60 (po)  | 5 (sl)<br>10-15 (po)                                      | 5-10 (sc)<br>10-20 (po)                             | 10 (sc)<br>40-120 (po)                            |
| trajanje učinka | > 8h   | 18-24h   | 6-72h   | 4h  | 6h  |
| maks. odmerek   | 10mg   | 30-50mg/24h  | 6-8mg/24h   | 20-100mg/24h  | 10-120mg/24h                                      |
| neželene učinki | zavrtina,<br>glavobolje,<br>suhost,<br>mehka stolica | sedacija,<br>mehki močvirni<br>a nehoteni gibanja<br>šindrom | sedacija,<br>abstinencijski<br>zdravljivi<br>koordinacija | sedacija,<br>labilnost,<br>otranost<br>koordinacija | anksioznost,<br>brnenje,<br>mučnina,<br>načelnost |

sc = subkutano (podkožno), po = per os (oralno), sl = sublingvalno (podjezikno)

<http://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/>

Hvala!



mebert@onko-l.si



# Primer 3

**PRIKAZ PRIMERA BOLNICE S  
KARCINOMOM ZGORNJE  
TRETJINE POŽIRALNIKA**

Vesna Jugovec, dr. med.  
izr. prof. Vaneja Velenik, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

## PRVI PREGLED NA OI (APRIL 2014)

- Bolnica B. J.
- 63 let
- Stanje zmogljivosti po WHO 1
- TT 48 kg, TV 146 cm
- Laboratorijski izvidi: SR 65, urat 432, gamaGT 1,58

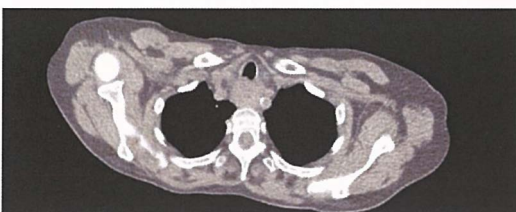
## ANAMNEZA

- **Družinska anamneza:** 2 brata – rak pljuč, sestra – rak jeter
- **Dosednje bolezni:** hipertenzija
- **Razvade:** nekadilka, 2 x 3 dl vina
- **Sedanja bolezen:** 3 mesece težje požira trdo hrano, tekočine uživa normalno, shujšala je 4 kg

## OPRAVLJENE PREISKAVE (SB SG)

- **EGDS:** v požiralniku na globini 18 cm stenožantna formacija, na dotik zakrvari
- **Patohistološki izvid:** dobro diferenciran invazivni poroženevajoč skvamozni karcinom
- **UZ trebuha:** hepatomegalija.

## CT TORAKSA



## OPRAVLJENE PREISKAVE (UKC LJ)

- **Bronhoskopija:** membranozni del traheje je v distalnem delu rahlo vbočen, brez preraščanja tumorja v dihalne poti.
- **PET-CT:** v požiralniku od višine C7 kavalno poteka 7 cm dolga lezija – SUV 28,7 – tumor požiralnika. Drobne bezgavke s SUV nad 10 levo in desno ob tumorju ter pred trahejo v višini juguluma. Drobna bezgavki z nižjim kopičenjem tik pod karino – ni možno izključiti zasevka.

## OPRAVLJENE PREISKAVE (UKC LJ)

- **Bronhoskopija:** membranozni del traheje je v distalnem delu rahlo vbočen, brez preraščanja

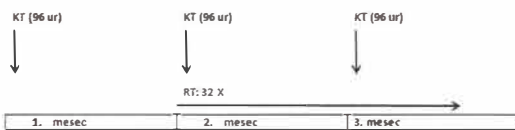
**c T3 N1-2**

- poteka 7 cm dolga lezija – SUV 28,7 – tumor požiralnika. Drobne bezgavke s SUV nad 10 levo in desno ob tumorju ter pred trahejo v višini juguluma. Drobna bezgavki z nižjim kopičenjem tik pod karino – ni možno izključiti zasevka.

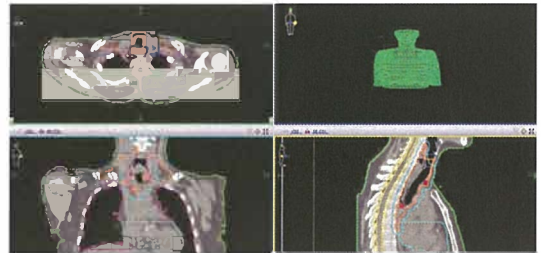
## MULTIDISCIPLINARNA OBRAVNAVA

- Kirurško onkološki konzilij za bolezen požiralnika v UKC LJ – 1.4.2014
- Radikalna radiokemoterapija
- Teden dni kasneje prvi pregled na Onkološkem inštitutu Ljubljana

## RADIKALNA RADIOKEMOTERAPIJA



## RADIOTERAPIJA (IMRT)



## ZDRAVLJENJE

- 1. cikel KT brez akutnih toksičnih sopojavov
- Tim za klinično prehrano in dietoterapijo – skupna vizita

## ZDRAVLJENJE

- Miksana hrana (zaužije ½ do 1 obrok), oralni prehranski dodatek - 2 napitka/dan
- Za 1 teden podaljšana hospitalizacija zaradi parenteralne prehranske podpore:
  - preventiva za refeeding (vitB1 + vitB6)
  - omega3 maščobne kisline
  - aminokisline

## ZDRAVLJENJE

- Za čas RT, 2. in 3. ciklusa KT hospitalizirana
- Tim za klinično prehrano in dietetoterapijo – skupna vizita
- Mikšana hrana (zaužije ½ do 1 obrok) , oralni prehranski dodatek - 2 napitka/dan
- Po 2. ciklu KT: pancitopenija
- Respiratorni infekt – antibiotična terapija

## ZDRAVLJENJE

- Po 3. ciklu KT: pancitopenija (nadomeščanje KE)
- Radiodermatitis vratu
- Radiomukozitis požiralnika
- Težje požiranje

## ZDRAVLJENJE

- Kašasta hrana (zaužije ¼ obroka) , oralni prehranski dodatek - 2 napitka/dan
- Za 1 mesec podaljšana hospitalizacija zaradi parenteralne prehranske podpore – kombinacija vseh hranil v farmacevtski mešanici
- Ob odpustu (julij 2014): 45 kg, pusta mišična masa 1.4 kg, fazni kot 4,6°

## SPREMLJANJE

- V radioterapevtski ambulanti in posvetovalnici za klinično prehrano
- Stanje zmogljivosti po WHO 0, navaja dobro počutje, je fizično aktivna.
- Hrana normalne konsistence, oralni prehranski dodatek - 2 napitka/dan. le občasno zatikanje pri požiranju trše hrane.
- September 2014. 48 kg, pusta mišična masa 2 kg, fazni kot 4,6°, celokupna telesna voda v mejah normale.

## SPREMLJANJE

- CT toraksa (november 2014): zmanjšanje patološke zadebelitve požiralnika na polovico. Tumorska sprememba stene meri 4 mm. Brez pomembne impresije na trahejo in brez destrukcije priležne hrbtenice. Stanje bezgavk nespremenjeno.

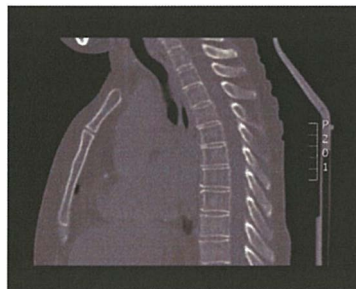
## MULTIDISCIPLINARNA OBRAVNAVA

- Gastro konzilij na OI (januar 2015): bolnica z ostankom primarnega tumorja ni kandidatk za sistemsko zdravljenje.
- Kirurško onkološki konzilij za boleznj požiralnika v UKC Lj (januar 2015): operativni poseg glede na položaj ostanka ni indiciran.
- Indicirano simptomatsko in podporno  
  - ev. kirurška paliacija v primeru steno
  - ev. sistemsko zdravljenje v primeru r parenhimske organe

## SPREMLJANJE

- RTG p.c.: nakazano povečano srce
- UZ trebuha: steatoza jeter
- CT toraksa (avgust 2015): koncentrična zadebelitev stene požiralnika, stena meri do 1 cm, impresija dorzalne stene traheje, osteolitična sprememba anteriornega dela korpusa C1 ter C2
- Možnost obsevanja?

## CT TORAKSA



## CT TORAKSA



## SPREMLJANJE

- Zadnja kontrola januarja 2016
- Bolnica navaja dobro počutje
- Za nadaljnjo diagnostiko se zaenkrat ne odločimo

# Zapiski



 ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA

 Slovensko  
Zdravniško  
Društvo